CHROMONO [2,3-b] INDOLE,

4 - PYRONO [2,3-b] INDOLE, 4 - PYRONO [2,3-b] PYRROLE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmar Dobinsky
aus Tilsit

Berlin 1973

CHROMONO [2,3-b] INDOLE,

4 - PYRONO [2,3-b] INDOLE, 4 - PYRONO [2,3-b] PYRROLE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmar Dobinsky
aus Tilsit

Berlin 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Als Dissertation angenommen am: 7.2.1973

Tag der mündlichen Prüfung: 25.4.1973

Tag der Promotion: 25.4.1973

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0109

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt. Für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Eiden herzlich danken.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt. Für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Eiden herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

1. Einleitung 1
2. Problemstellung 15
3. Chromono[2,3-b]indole 17
4. Indolo[2,3-b]chinolone 36
5. 9-Methoxy-chromono[2,3-b]indole, 9-Methoxy-indolo[2,3-b]chinolone 44
6. 5-Thiochromono[2,3-b]indole 51
7. 4-Pyrono[2,3-b]indole 60
8. 4-Pyrono[2,3-b]pyrrole 87
9. Pharmakologische Untersuchungsergebnisse . . 103
10. Zusammenfassung 105

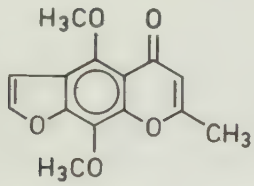
Experimenteller Teil

Inhaltsverzeichnis 107

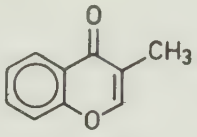
Literaturverzeichnis 150

1. Einleitung

Einige Chromonderivate zeigen eine ausgeprägte pharmakologische Wirkung. Khellin (**1**) und Khellinderivate wirken coronargefäßerweiternd und spasmolytisch, ebenso das 3-Methylchromon (**2**), das sog. Tricromyl[1].

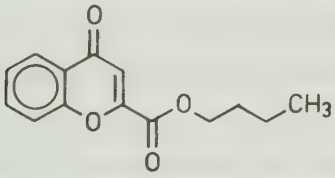


1

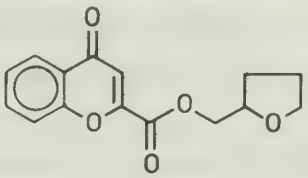


2

Wie Versuche am isolierten Kaninchenherzen zeigten, wird die coronardilatorische Wirkung des Khellins von einigen Estern der Chromon-2-carbonsäure, namentlich vom n-Butylester (**3**) sowie dem Tetrahydrofurfurylester (**4**), stark übertroffen[2].

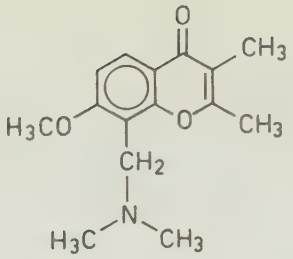


3



4

Als spasmolytisch wirksam erwiesen sich auch Chromon- und Flavonderivate, die in 6-Stellung eine Aminomethylgruppe tragen[3,4]. Mehrere 8-Aminomethylchromone und -flavone besitzen eine zentralnervensystemerregende Wirkung, wobei sich das 2,3-Dimethyl-7-methoxy-8-dimethylaminomethyl-chromon (**5**) durch besondere Aktivität auszeichnet[5].

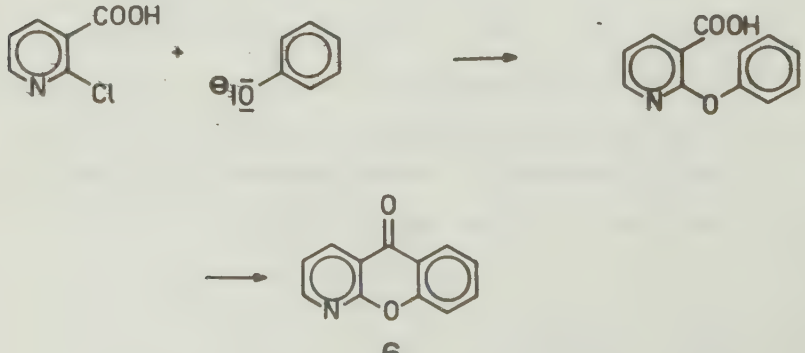


5

Auch Chromone und 4-Pyrone, bei denen der Pyronring mit einem Heterocyclus verknüpft ist, können von pharmakologischem Interesse sein. In den letzten Jahren sind eine Reihe solcher Substanzen synthetisiert worden, über deren pharmakologische Eigenschaften jedoch wenig bekannt geworden ist.

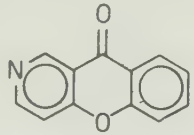
1.1. Chromono-pyridine, 4-Pyrono-pyridine

Wird im Xanthon ein Benzolring durch den Pyridinring ersetzt, so erhält man formal Chromono-pyridine. Eine Verbindung dieser Stoffklasse wurde erstmals von Mann und Turnbull[6] hergestellt. Entsprechend der Ullmannschen Xanthonsynthese[7] wurde bei der Umsetzung von Chlornicotinsäure mit Natriumphenolat und anschließender Cyclisierung das 9-Oxa-1-aza-anthron (**6**) erhalten.



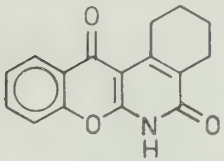
6

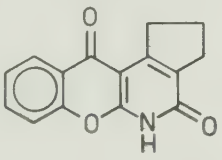
Einige Zeit später gelang die Synthese des isomeren 9-Oxa-3-aza-anthrons (**7**)[8].

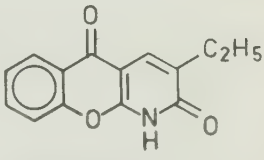


7

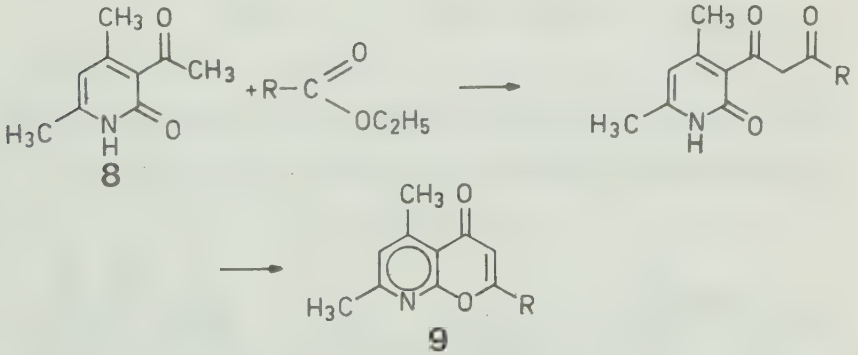
Weitere Substanzen dieses Ringsystems sind kürzlich von russischen Untersuchern beschrieben worden[9].







Derivate des 8-Azachromons (**9**) wurden 1967 von Bonsall und Hill[10] hergestellt. Die bei der Kondensation von 3-Acetyl-4,6-dimethyl-2-pyridon (**8**) mit verschiedenen Estern erhaltenen substituierten Pyridone cyclisierten beim Erhitzen in äthanolischer Salzsäure.

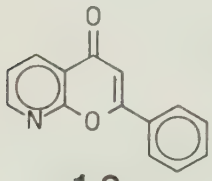


8

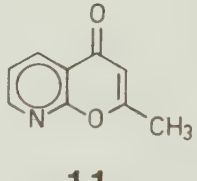
9

R = CH_3, C_6H_5, $COOC_2H_5$

Etwa zur gleichen Zeit veröffentlichten Sliwa[11] die Synthese eines unsubstituierten 8-Azaflavons (**10**) und eine japanische Arbeitsgruppe die eines weiteren Azachromons (**11**)[12].

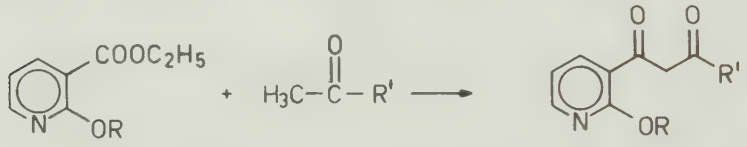


10



11

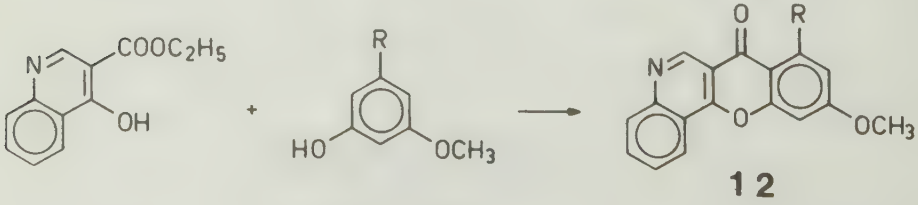
Die Autoren erhielten die cyclisierbaren Vorstufen durch Umsetzung von 2-Alkoxy-nicotinsäureestern mit den entsprechenden Ketonen.



$R = CH_3, C_2H_5 \quad R' = CH_3, C_6H_5$

1.2. Chinolino-chromone, 4-Pyrono-chinoline

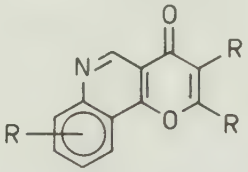
Die einzigen bisher beschriebenen Chinolino-chromone (**12**) ließen sich durch thermische Kondensation substituierter Phenole mit Hydroxychinolincarbonsäureester herstellen[13].



12

$R = H, OCH_3$

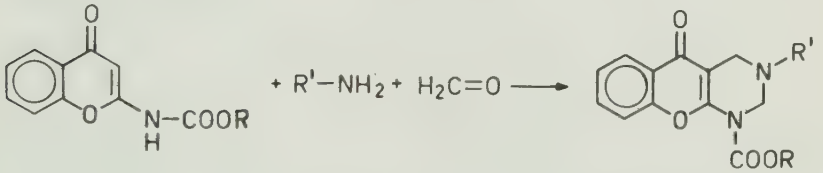
Elliott und Tittensor erhielten mehrere 4-Pyrono-chinoline (**13**) durch Kostanecki-Robinson-Reaktion beim Erhitzen von 3-Acetyl-4-hydroxychinolinen mit verschiedenen Säureanhydriden in Gegenwart von Triäthylamin[14,15].



13

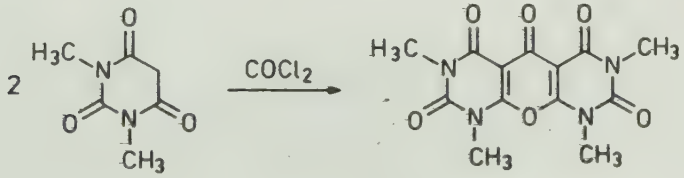
1.3. Pyrimido-chromone, Pyrimido-4-pyron

Die Darstellung von Derivaten des Tetrahydropyrimido-chromons (**15**) durch Reaktion der 2-Aminochromone **14** mit Formaldehyd und Aminen beschreiben Glozman, Zagorevskii u.a.[16].



14 **15**

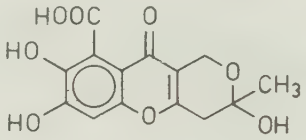
Das Pyrimido-pyron **16** erhielten Bredereck und Richter[17] bei der Umsetzung von 1,3-Dimethylbarbitursäure und Phosgen unter der katalytischen Wirkung von Tetraalkylharnstoffen.



16

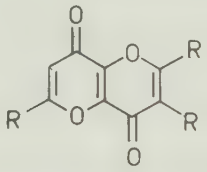
1.4. Pyrano-chromone, Pyrono-4-pyrone

Das Grundgerüst des Dihydropyrano-chromons besitzt die von Raistrick und Mitarbeitern[18] erstmals beschriebene Fulvinsäure (**17**), die aus verschiedenen Penicilliumarten isoliert wurde.



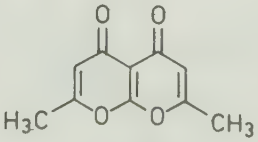
17

In mehreren Veröffentlichungen berichten Woods und Mitarbeiter über die Darstellung von Pyrano[3,2-b]pyran-4,8-dionen (**18**)[19,20,21].



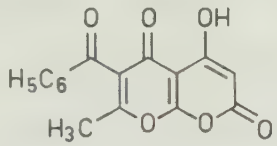
18

Bei der Reaktion von Dehydracetsäure mit Acetanhydrid in Gegenwart von Perchlorsäure, ebenso bei Einwirkung von Perchlorsäure auf Acetanhydrid, erhielten Praill und Whitear[22] ein identisches Perchlorat, das sie als Salz des Pyrono-pyrons **19** deuteten.



19

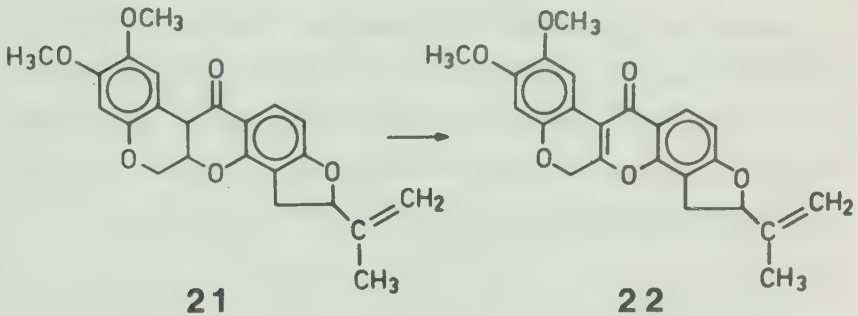
Eine entsprechende Ringverknüpfung zeigt das von Ziegler und Mitarbeitern hergestellte Pyrano[2,3-b]pyran-2,5-dion **20**[23].



20

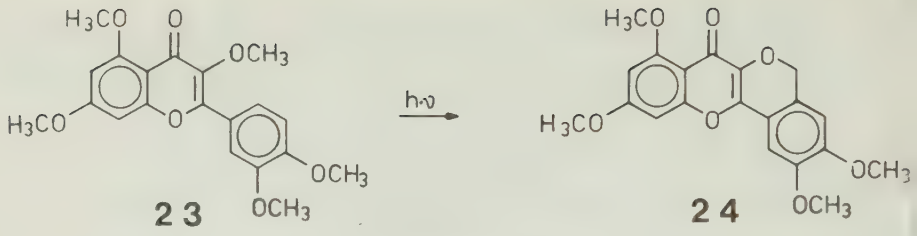
1.5. Chromeno-chromone, Isochromeno-chromone, 4-Pyrono-chromene

Eine Reihe insektizider Stoffe, die nach dem Hauptstoff Rotenon (**21**) als Rotenoide bezeichnet werden, kommen bei einigen verwandten Gattungen in der Familie der Fabaceae vor. Die Rotenoide gehen bei Einwirkung von Oxydationsmitteln wie Hexacyanoferrat III[24] oder Mangandioxid[25] leicht in das Dehydrorotenon (**22**), einem Chromeno-chromon über.



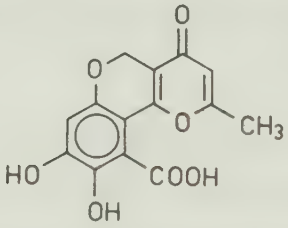
21 **22**

Das Isochromeno-chromon **24** stellten Waiss und Corse[26] durch photooxydative Cyclisierung von Quercetinpentamethyläther (**23**) her.



23 **24**

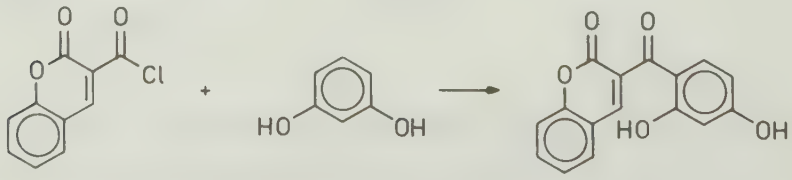
Ein pharmakologisch aktives 4-Pyrono-chromen ist das aus Citromyces-Arten isolierte Antibiotikum Citromycetin (**25**)[27].

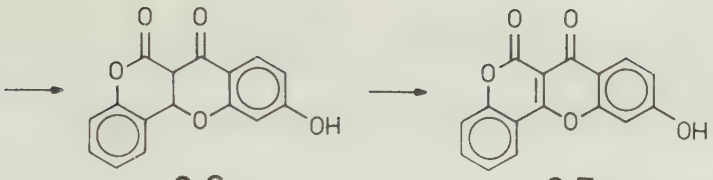


25

1.6. Chromono-cumarine, Chromono-isocumarine, 4-Pyrono-cumarine

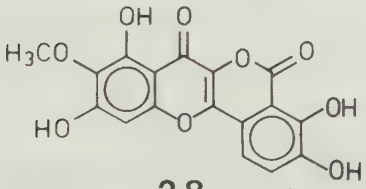
Parker und Robertson[28] beschrieben 1950 die Synthese eines Chromono-cumarins. Das bei der Umsetzung von Cumarin-3-carbonsäurechlorid mit Resorcin gebildete Acylcumarin cyclisierte zum Chromanono-dihydrocumarin **26**, das sich mit Bleitetraacetat zum Chromono-cumarin **27** dehydrieren ließ.



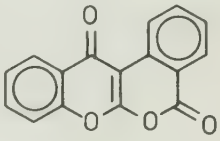


26 **27**

Distemonanthin (**28**), ein Naturstoff mit einem Chromono-isocumarin Ringsystem wurde von King und Mitarbeitern[29] aus dem Holz von Distemonanthus benthamianus isoliert. Die Struktur konnte durch Synthese des Grundkörpers bewiesen werden.
Eine andere Ringverknüpfung hat das später beschriebene Chromono-isocumarin **29**[30].

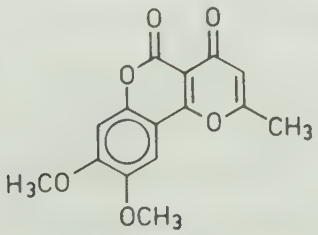


28



29

4-Pyrono-cumarine (**30**) werden bei der Oxydation von Citromycetinderivaten erhalten[31]. Ferner lassen sie sich durch Einwirkung von Acetanhydrid und Perchlorsäure auf 4-Hydroxycumarin oder dessen 3-Acetylderivat herstellen[22].

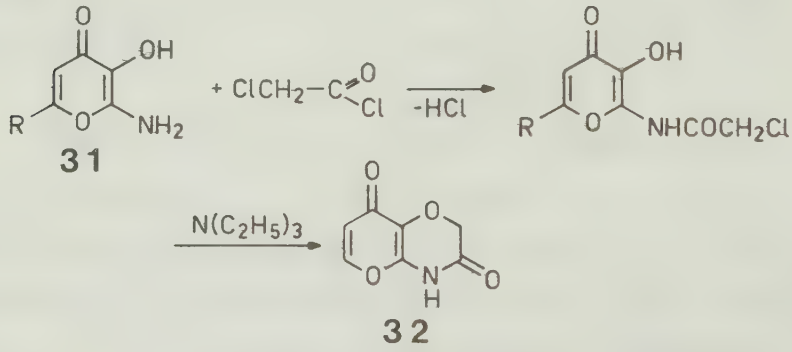


30

Wie Mustafa u.a.[32] zeigten, können 4-Pyrono-cumarine auch aus 3-Acyl-4-hydroxycumarinen durch Claisen-Kondensation oder durch Kostanecki-Robinson-Reaktion gewonnen werden.

1.7. 4-Pyrono-oxazine, Chromono-oxazine

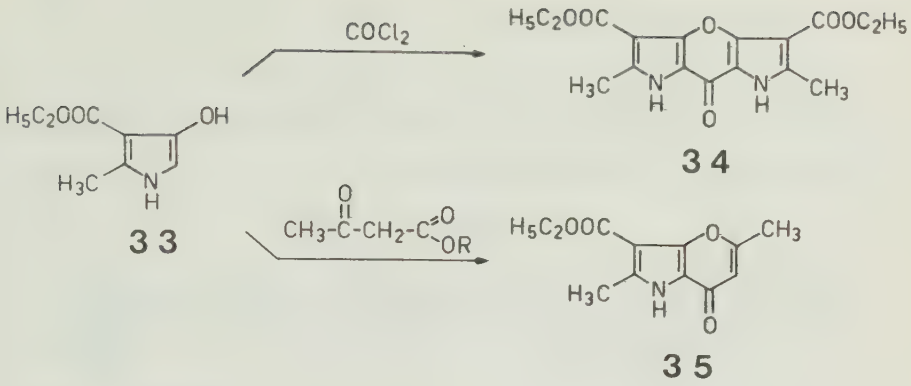
Die Stoffklasse der 4-Pyrono-oxazine ist von Eiden und Plückhan[33] beschrieben worden. Bei Einwirkung von Chloracetylchlorid auf 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone (**31**) in Gegenwart von Dimethylamin wurden Chloracetylaminopyrone erhalten, die sich zu den Pyrono-1,4-oxazin-Abkömmlingen (**32**) cyclisieren ließen. In entsprechender Weise gelingt es, Chromono-oxazine herzustellen[34].



31 **32**

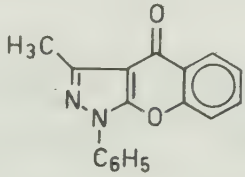
1.8. 4-Pyrono-pyrrole

3-Hydroxy-5-methyl-4-carbäthoxypyrrol (**33**) kann als Ausgangsstoff zur Darstellung von 4-Pyrono[3,2-b]pyrrolen dienen. Bei der Umsetzung mit Phosgen wurde das Pyrono-bispyrrol **34** erhalten[35], die Reaktion mit Acetessigester in Gegenwart von Natriumäthylat lieferte **35**[36].



1.9. Chromono-pyrazole

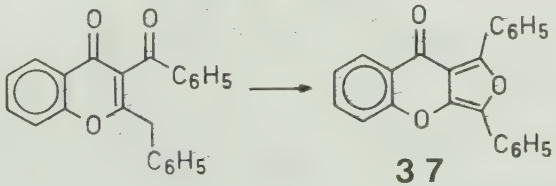
Als Substanzen mit potentieller lokalanästhetischer oder auch zentralnervensystemstimulierender Wirkung wurden kürzlich Derivate des Chromono[3,2-d]pyrazols (**36**) publiziert[37].



36

1.10. Furano-chromon

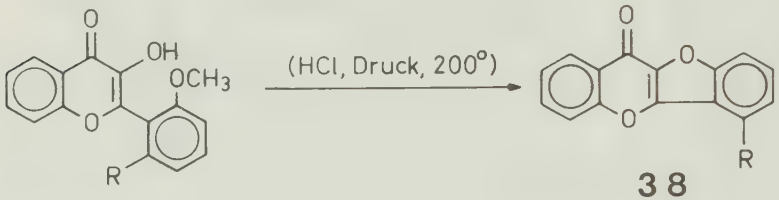
Die Oxydation von 2-Benzyl-3-benzoylchromon mit Selendioxid lieferte das Furano[3,4-b]chromon **37** [38].



37

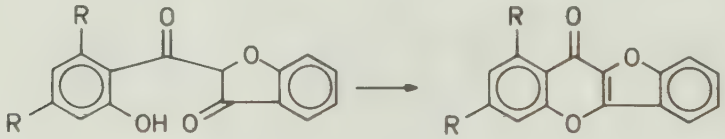
1.11. Chromono-benzofurane

Bei der Entmethylierung von 2'-Methoxyflavonolen unter drastischen Bedingungen erhielten Philbin, Wheeler und ÓCinnéide erstmals Chromono-benzofurane (**38**)[39].



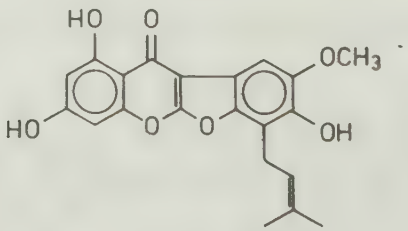
38

Nach Bryant[40] lassen sie sich aus 2-(2-Hydroxy-benzoyl)-cumaran-3-onen (**39**) unter Wasserabspaltung herstellen. Weitere Darstellungsmethoden sind in der Literatur beschrieben[41,42].



39

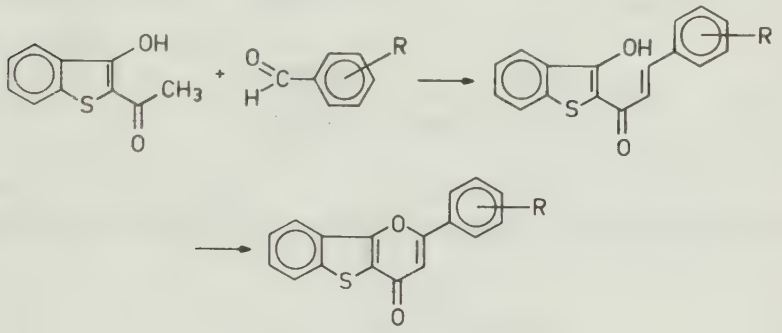
Ein Naturstoff mit einer Chromono[2,3-b]benzofuran-Struktur ist das aus Piscidia erythrina L. isolierte Lisetin (**40**)[43].



40

1.12. 4-Pyrono-thionaphthene

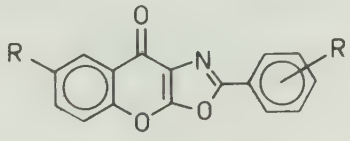
Analog einer Flavonsynthese[44] setzten Mustafa und Mitarbeiter[45] 2-Acetyl-3-hydroxythionaphthen mit aromatischen Aldehyden zu Chalkonen um, die mit Selendioxid in die 4-Pyrono-thionaphthene **41** überführt wurden.



41

1.13. Chromono-oxazole, 4-Pyrono-oxazole

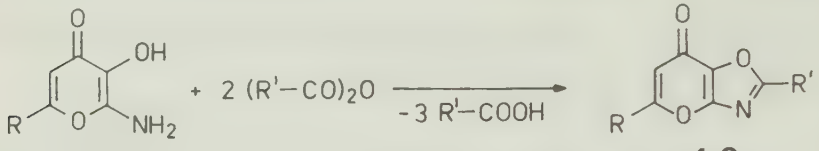
Als Novobiocin-analoge Substanzen wurden Derivate des Chromono[3,2-d]oxazols (**42**) der Öffentlichkeit vorgestellt[46]. Sie sollen fungizide und teilweise bakterizide Wirkung zeigen.



42

Die Stoffklasse der 4-Pyrono-oxazole beschrieben erstmals Shimmin und Challenger[47]. Bei der Umsetzung von 6-Amino-pyromekonsäure mit Acetanhydrid erhielten sie das Pyrono-oxazol **43a**. Eiden und Plückhan[33] stellten auf die gleiche Weise

weitere in 5-Stellung substituierte Pyrono-oxazole her. Den 6-Aminokomensäureäthylester konnten sie mit Benzoesäureanhydrid in das Pyrono-oxazol **43b** überführen.



43

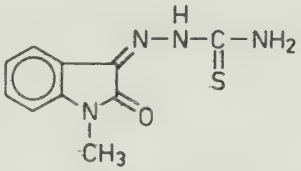
a) R=H R'=CH_3

b) R=$COOC_2H_5$ R'=C_6H_5

Aus 2-Amino-3-hydroxy-chromon können die entsprechenden Chromono-oxazole hergestellt werden[34].

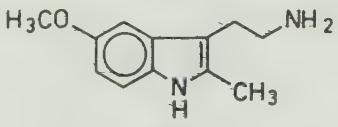
2. Problemstellung

2.1. Chromono-indole sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Diese Verbindungsklasse erscheint interessant, da sowohl Chromonderivate[1-5] als auch Indolderivate pharmakologisch wirksam sein können.
Neben vielen Naturstoffen mit Indol-Struktur, z.B. Tryptamin, Psilocybin, Bufotenin, Lysergsäurederivate[48-50], zeigt auch eine Reihe synthetischer Indolderivate biologische Aktivität. So besitzt das unter der Bezeichnung Marboran bekanntgewordene N-Methyl-isatin-β-thiosemicarbazon (**44**) virustatische Eigenschaften[51] und kann zur Pockenprophylaxe verwendet werden[52].



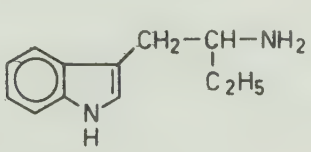
44

Aus der Vielzahl der Serotoninantagonisten, die blutdrucksenkend wirken, sei das 2,5-Dimethyl-serotonin (**45**) erwähnt[53].



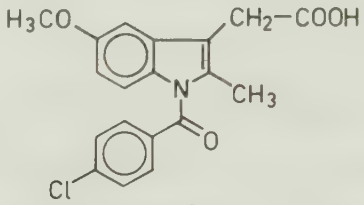
45

α-Äthyltryptamin (**46**), das sog. Etryptamin, wurde klinisch zur Behandlung depressiver Zustände eingesetzt[54].



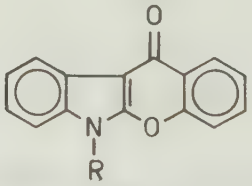
46

Ein antiphlogistisch und antipyretisch wirksames Indolderivat ist das seit einigen Jahren erfolgreich angewandte Indometacin (**47**)[55].



47

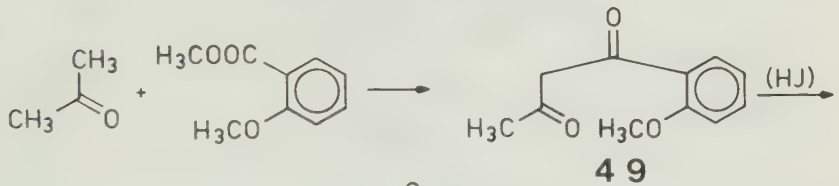
2.2. Neben möglichen pharmakologischen Wirkungen interessierte mich aber auch das chemische Verhalten 2,3-b verknüpfter Chromono-indole (**48**), insbesondere ob diese cyclischen Keten-O,N-acetale eine den offenkettigen[56] vergleichbare Reaktivität besitzen.



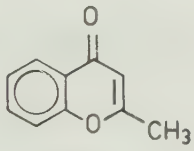
48

3. Chromono[2,3-b]indole

Bloch und v.Kostanecki[57] erhielten bei der Umsetzung von o-Methoxybenzoesäuremethylester und Aceton in Anwesenheit von Natrium 2-Methoxy-acetylacetophenon (**49**), das sich mit Jodwasserstoffsäure zum 2-Methylchromon (**50**) cyclisieren ließ.

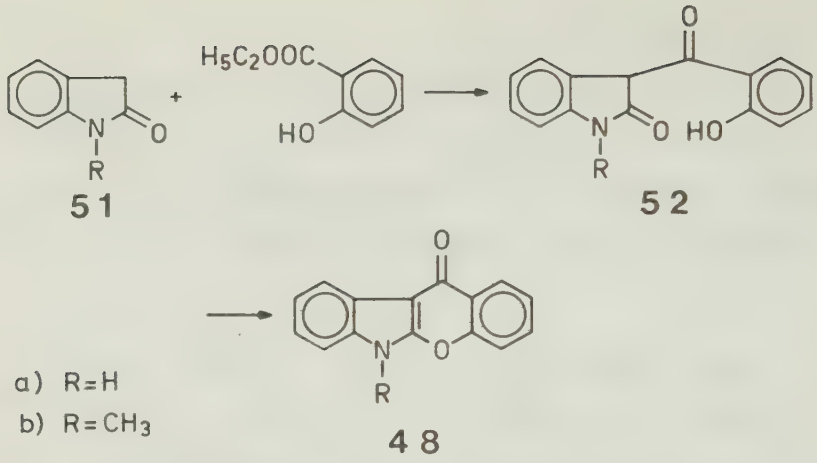


49



50

In Anlehnung an dieses Verfahren erschien mir der folgende Weg zur Darstellung von Chromono[2,3-b]indolen geeignet:
Durch Claisen-Kondensation von Oxindol (**51a**) bzw. N-Methyloxindol (**51b**) mit Salicylsäureäthylester sollten die 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindole **52a,b** hergestellt werden; der Ringschluß zu den Chromono[2,3-b]indolen **48a,b** war nach Untersuchungen von Bonsall und Hill[10] an strukturell ähnlichen Verbindungen (vgl. S. 3) beim Erhitzen in alkoholischer Salzsäure zu erwarten.



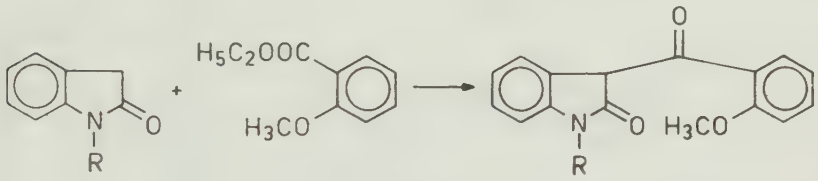
3.1. Darstellung von 3-(2-Methoxy-benzoyl)-oxindolen

Oxindol läßt sich mit verschiedenen Estern zu den entsprechenden 3-Acyloxindol-Derivaten umsetzen; so sind z.B. Kondensationen mit Essigester, Oxalester, Malonester[58], Benzoesäureester[59,60] u.a. beschrieben worden.

Ich hielt es für zweckmäßig, die Umsetzung zunächst mit o-Methoxybenzoesäureester zu versuchen, um eine Beeinträchtigung der Reaktion durch die phenolische Hydroxylgruppe auszuschließen. Versuche, die Kondensation in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumäthanolat durchzuführen, schlugen fehl. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnten nur Oxindol und o-Methoxybenzoesäure isoliert werden.

Der geringen Reaktivität des o-Methoxybenzoesäureesters wegen versuchte ich nun, die Kondensation mit einer stärkeren Base durchzuführen. Während in Cyclohexan die Umsetzung von **51a,b** mit o-Methoxybenzoesäureester in Anwesenheit von Natriumhydrid nicht gelang, konnte ich nach der Reaktion in Xylol schwach

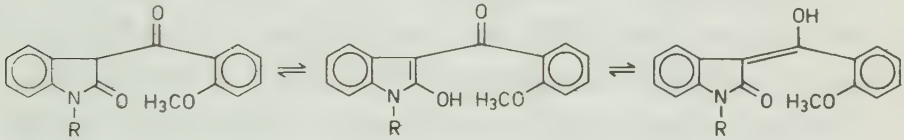
gelb gefärbte Verbindungen isolieren, deren Analyse mit den für die Strukturformeln **53 a,b** berechneten Werten übereinstimmte.



51 **53**

a) R=H b) R=CH_3

Der positive Ausfall der Eisen(III)chlorid-Reaktion - in methanolischer Lösung trat Blaufärbung auf - deutete auf eine β-Dicarbonylstruktur hin, wobei folgende tautomere Formen denkbar sind:



53 **54** **55**

a) R=H b) R=CH_3

Die NMR-Spektren von **53 a,b** beweisen, daß die Verbindungen sowohl in Aceton als auch in Chloroform vollständig enolisiert sind: Das Spektrum von **53 b** (Abb. 1) zeigt zwei Singuletts bei 3,4 ppm ($N-CH_3$) und 3,8 ppm ($O-CH_3$) für die Protonen der beiden Methylgruppen, ein Multiplett zwischen 6,5 und 7,8 ppm für die acht aromatischen Protonen sowie eine breite Bande bei 12,7 ppm (mit D_2O austauschbar), die nach Integration einem

Proton entspricht und dem Enol-Proton zuzuordnen ist.

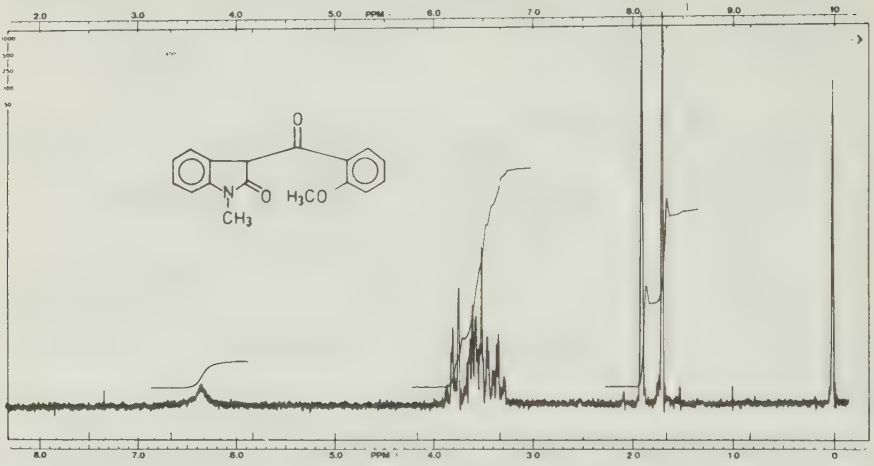
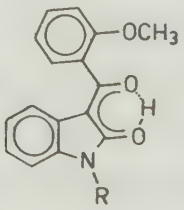


Abb. 1: NMR-Spektrum von 53 b in $CDCl_3$ (Reg.Bereich 1000)

Das NMR-Spektrum von **53a** (Abb. 2) unterscheidet sich von dem der Substanz **53b** nur durch das Fehlen des N-Methyl-Signals; das NH-Proton wird bei 9,48 ppm, das OH-Proton bei 12,53 ppm registriert, beide Signale verschwinden nach Zusatz von D_2O. Die bei tiefem Feld auftretende Resonanz des Enol-Protons läßt sich mit der Bildung einer Wasserstoffbrücke erklären.



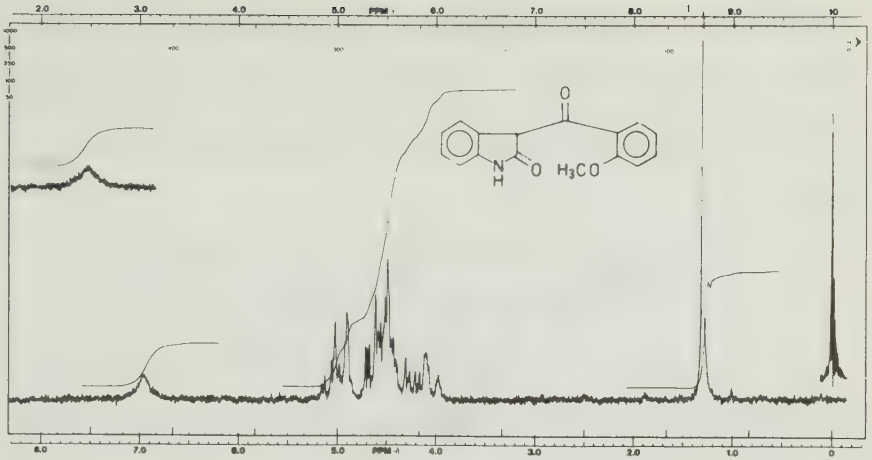


Abb. 2: NMR-Spektrum von 53 a in $CDCl_3$ (Reg. Bereich um 150 Hz verschoben, Offset: 300 Hz.)

Auch die IR-Spektren weisen auf die Bildung einer Wasserstoffbrücke hin. Das Spektrum von **53 b** (Abb. 3), aufgenommen in Chloroform, läßt - wie häufig bei chelierten Hydroxylgruppen beobachtet[61] - keine OH-Absorption erkennen, die C=O-Absorption ist gegenüber der des unsubstituierten Oxindols zu niedrigerer Wellenzahl verschoben.

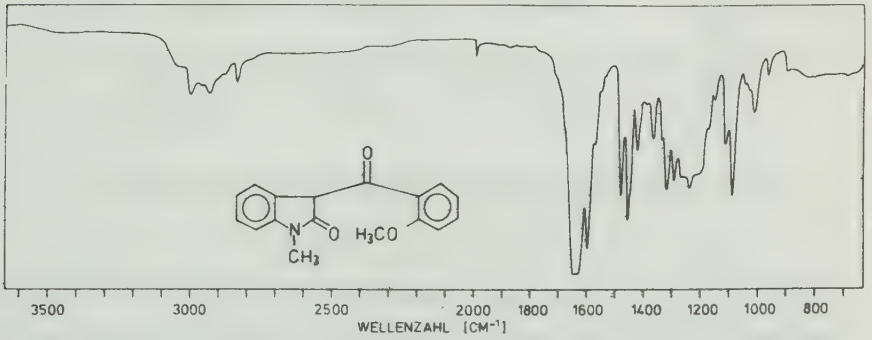
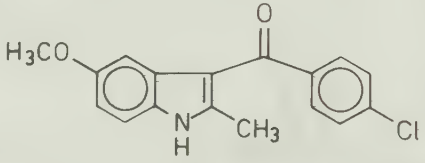


Abb. 3: IR-Spektrum von 53 b (in $CHCl_3$)

Die UV-Spektren von **53 a,b** (Abb. 4) zeigen gut übereinstimmende Absorptionsmaxima und einen ähnlichen Kurvenverlauf. Ein vergleichbares UV-Spektrum besitzt das 3-Acylindol **56** [62], die Maxima sind hier nach kürzeren Wellenlängen verschoben (Abb. 4).



56

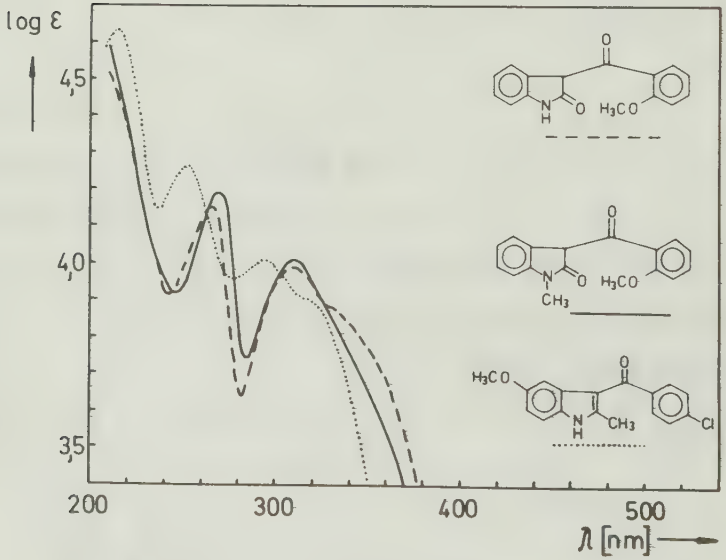


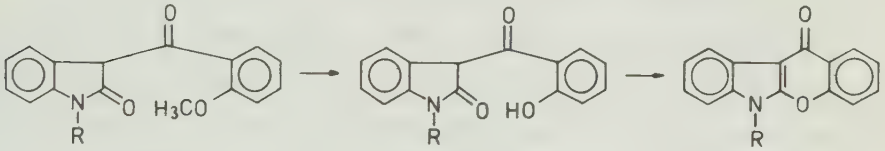
Abb. 4: UV-Spektren von 53 a, b und 56 (in Dioxan)

Die Farbigkeit der beiden 3-(2-Methoxy-benzoyl)-oxindole **53 a,b** steht in Übereinstimmung mit der Enolisierung. Ent-

sprechend den Formulierungen **54 a,b** lassen sie sich als Trimethin-Merocyanine auffassen[63]. Möglicherweise ist **54** gegenüber **55**, des aromatischen Indolsystems wegen, begünstigt.

3.2. Cyclisierung von 3-(2-Methoxy-benzoyl)-oxindol zu Chromono[2,3-b]indol

Die Spaltung der Methoxyl-Gruppe zur Hydroxyl-Gruppe und Cyclisierung des 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindols (**52a**) sollte durch Erhitzen in Eisessig / Jodwasserstoffsäure erfolgen.



53 **52** **48**

a) R=H b) R=CH_3

Diese Reaktion lieferte in sehr geringer Menge (Ausbeute <1%) eine farblose Substanz, deren IR-Spektrum auf die Struktur des Chromono[2,3-b]indols (**48a**) schließen ließ. Daß tatsächlich **48a** entstanden war, konnte später durch die Synthese dieser Verbindung auf anderem Wege bewiesen werden.

3.3. Darstellung von 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindolen

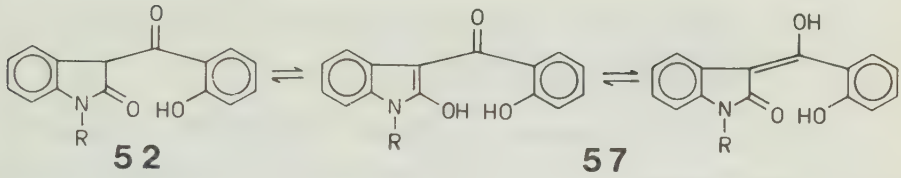
Da die Versuche, **48a** durch Cyclisierung von **53a** zu gewinnen, zu keinem befriedigenden Ergebnis führten - es ist anzunehmen, daß unter den gewählten Bedingungen auch eine Spal-

tung der β-Dicarbonylverbindung eintritt - sollten nun als cyclisierbare Vorstufen die 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindole **52a,b** hergestellt werden.

Beim Erhitzen von Oxindol (**51a**), Salicylsäureester und Natrium unter Stickstoffatmosphäre im Ölbad bei 150° erhielt ich **52a**; eine Trennung von nicht umgesetztem Oxindol ließ sich jedoch auch durch mehrfaches Umkristallisieren nicht erreichen. Wesentlich günstiger verlief die Umsetzung in Xylol oder Dioxan mit Natriumhydrid. Auf diese Weise ließen sich **52a,b** in Ausbeuten zwischen 30 und 40% gewinnen.

Während **52a**, wie aus dem NMR-Spektrum ersichtlich, in DMSO vollständig enolisiert vorliegt, läßt sich das NMR-Spektrum von **52b** (Abb. 5) nur unter der Annahme einer teilweisen Enolisierung interpretieren. Für die N-Methylprotonen werden zwei Singuletts unterschiedlicher Intensität registriert. Das eine, das bei 3,28 ppm (a) mit einer relativen Intensität von etwa 20% erscheint, kann der Lactamform **52b**, das andere, das bei 3,35 ppm (b) mit der relativen Intensität von etwa 80% auftritt, einer Enolform **57b** zugeordnet werden. Dementsprechend zeigt das Signal des Indol-C-3-Protons bei 5,4 ppm (c) nur 20% der zu erwartenden Intensität, das des flachen enolischen Protons zwischen 9,6 und 11,0 ppm (e) eine Intensität von etwa 80%. Das phenolische Proton gibt ebenfalls zwei verschiedene Signale. Das Signal der enolisierten Verbindung **57b** ist im Multiplett der aromatischen Protonen zwischen 6,8 und 7,8 ppm (d) enthalten, das der Lactamform **52b** erscheint bei 11,78 ppm (f), da hier eine Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden kann. Beide Signale sind mit D_2O austauschbar.

Das NMR-Spektrum läßt erkennen, daß **52b** in Chloroform zu 80% enolisiert ist.



52 **57**

a) R=H b) R=CH_3

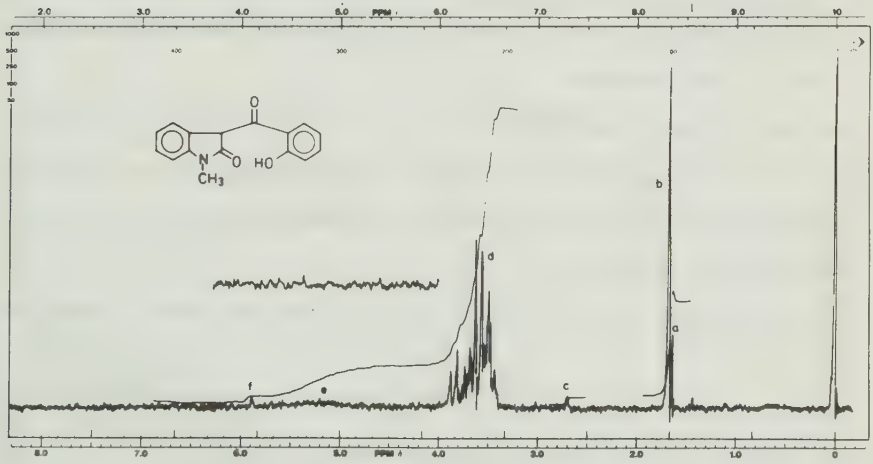


Abb. 5: NMR-Spektrum von 52 b in $CDCl_3$ (Reg.Bereich 1000)

Das IR-Spektrum von **52a** zeigt im NH/OH-Gebiet Banden bei 3465 (OH) und 3165 cm^{-1} (NH) sowie eine breite Carbonylabsorption zwischen 1670 und 1650 cm^{-1}. Im Spektrum von **52b** tritt bei 3350 cm^{-1} die OH-Bande, bei 1650-1635 cm^{-1} die Carbonylabsorption auf.

Die UV-Spektren von **52a,b** gleichen denen der 3-(2-Methoxy-

benzoyl)-oxindole **53a,b**, das langwellige Maximum ist jedoch bei beiden Verbindungen ein wenig bathochrom verschoben.

3.4. Cyclisierung von 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindolen zu Chromono[2,3-b]indolen

Die 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindole **52a,b** cyclisierten in brauchbaren Ausbeuten beim Erhitzen in chlorwasserstoffgesättigtem Methanol zu den Chromono[2,3-b]indolen **48a,b**. Die Struktur dieser farblosen Verbindungen läßt sich durch die Elementaranalysen und die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchung belegen.

Im IR-Spektrum von **48a** (Abb. 6) erscheint bei 3150-3100 cm^{-1} eine breite NH-Bande, die Pyron-Carbonylabsorption tritt bei 1670 cm^{-1} auf. Im IR-Spektrum von **48b** liegt diese Bande bei 1700 cm^{-1}.

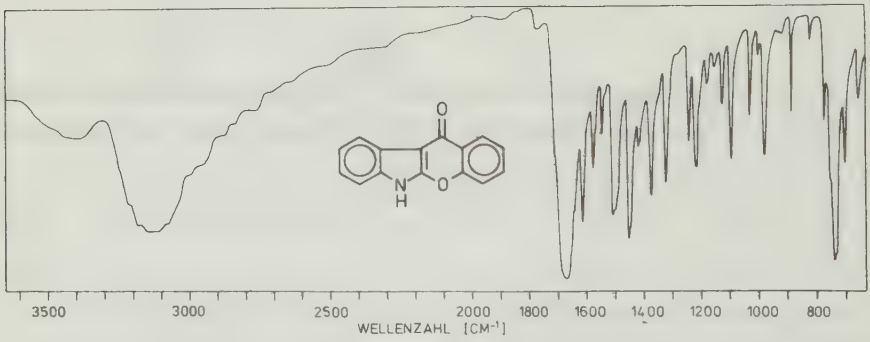


Abb. 6: IR-Spektrum von 48 a (in KBr)

Das NMR-Spektrum von **48b** (Abb. 7) zeigt für die N-Methylgruppe ein Singulett bei 4,05 ppm. Zwei der acht aromatischen

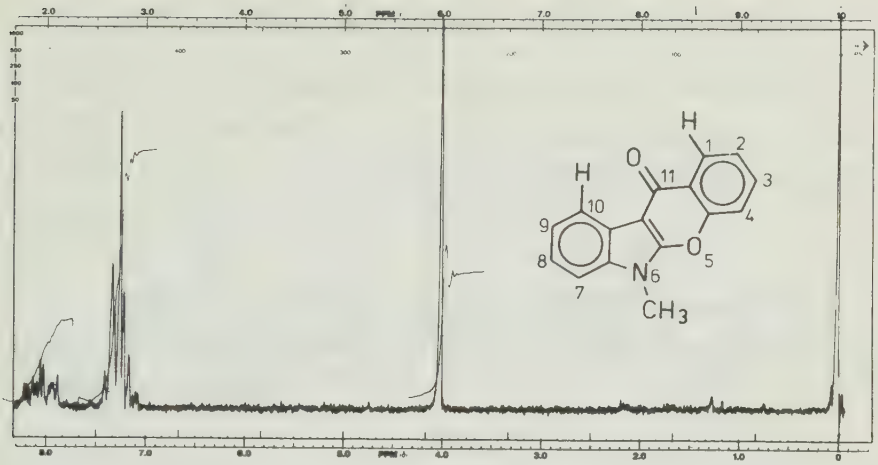


Abb. 7: NMR-Spektrum von 48 b in $CDCl_3$

Protonen erscheinen nicht im gemeinsamen Multiplett zwischen 7,1 und 7,4 ppm, sondern geben isolierte Signale zwischen 7,9 und 8,3 ppm. Aufgrund des Einflusses der Carbonylgruppe sind die Signale der Protonen in 1- und 10-Stellung zu tieferem Feld verschoben.

Im Massenspektrum von **48 a** (Abb. 8) entspricht der Basispeak bei m/e 235 dem Molekül-Ion. Durch CO-Abspaltung entsteht das Bruchstück mit der Massenzahl 207. Bei m/e 117,5 wird das doppelt positiv geladene Molekül-Ion, bei m/e 103,5 das Ion $(M-CO)^{++}$ registriert.

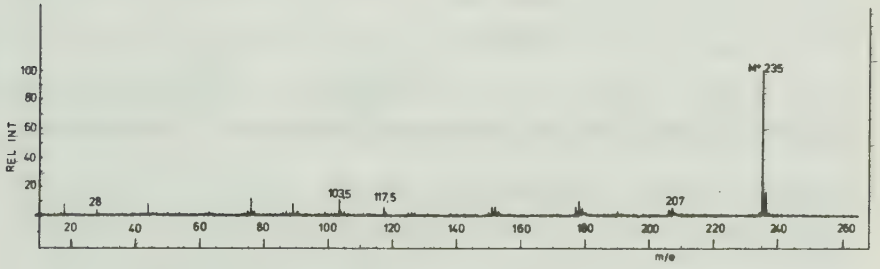
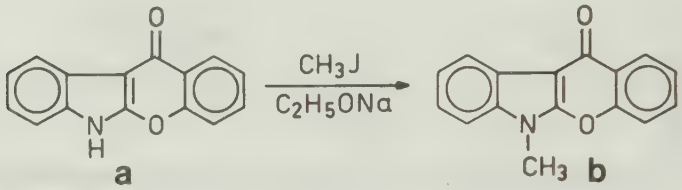


Abb. 8: Massenspektrum von 48 a

3.5. N-Methylierung von Chromono[2,3-b]indol

N-Methyl-chromono[2,3-b]indol (**48b**) kann auch durch Methylierung von **48a** mit Methyljodid/Natriumäthylat in etwa 80%iger Ausbeute erhalten werden.



48

3.6. N-Acylierung von Chromono[2,3-b]indol

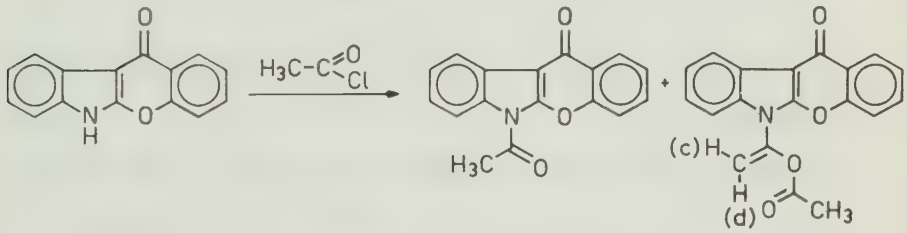
3.6.1. Umsetzung mit Acetylchlorid

N-Acetylindole werden beim Erhitzen von Indolen mit Acetanhydrid/Natriumacetat erhalten[64]. Der Versuch, auf diese Weise Chromono[2,3-b]indol (**48a**) zu acetylieren, gelang nicht, die Ausgangsverbindung wurde unverändert zurückgewonnen. Aufgrund der vinylogen Säureamid-Struktur ist die Nucleophilie des Stickstoffs im Vergleich zu unsubstituiertem Indol herabgesetzt.

Die Acetylierung sollte nun, nach Ablösung des Stickstoff-Protons durch eine starke Base, mit Acetylchlorid erfolgen. Bei der Umsetzung von **48a** mit Acetylchlorid in Gegenwart von Natriumhydrid erhielt ich ein Gemisch von zwei Substanzen, das sich weder dünnschichtchromatographisch (DC Folie "Woelm" Kieselgel F 254/366; Chloroform / Äthanol / Aceton 7:2:2) noch durch häufiges Umkristallisieren auftrennen ließ. Auch das

mit äquimolarer Menge Natriumäthylat hergestellte Natriumsalz von **48a** reagierte in Dioxan mit Acetylchlorid zu dem gleichen Gemisch.

Aufgrund des NMR- und Massenspektrums nehme ich an, daß die Substanzen **58** und **59** entstanden sind.



48a **58** **59**

Im NMR-Spektrum (Abb. 9) werden die Signale beider Verbindungen registriert, die Intensität der Signale läßt erkennen,

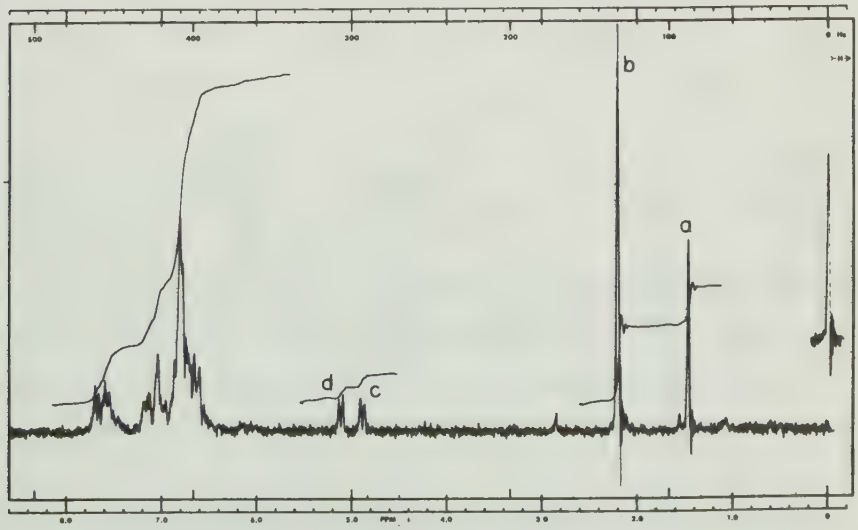


Abb. 9: NMR-Spektrum von 58 u. 59 in $CDCl_3$
(Reg. Ber. um 40 Hz verschoben)

daß **58** und **59** im Verhältnis von etwa 65% zu 35% vorliegen. Die Methylprotonen der Acetylgruppe von **58** werden durch ein Singulett bei 2,88 ppm (b) wiedergegeben. Das Signal der Methylgruppe von **59** erscheint bei 2,13 ppm (a), die olefinischen Protonen sind nicht äquivalent und werden als zwei Dubletts bei 5,55 ppm (c) und 5,79 ppm (d) registriert, die geminale Kopplungskonstante beträgt 3 Hz. Die stärkere Entschirmung von Proton d ist durch den Einfluß der Ester-Carbonylgruppe bedingt.

Das Massenspektrum (Abb. 10) zeigt bei m/e 319 das Molekül-Ion von **59**. Durch Ketenabspaltung entsteht der Peak m/e 277, der gleichzeitig das Molekulargewicht von **58** wiedergibt. Weitere Ketenabspaltung führt zum Ion bei m/e 235.

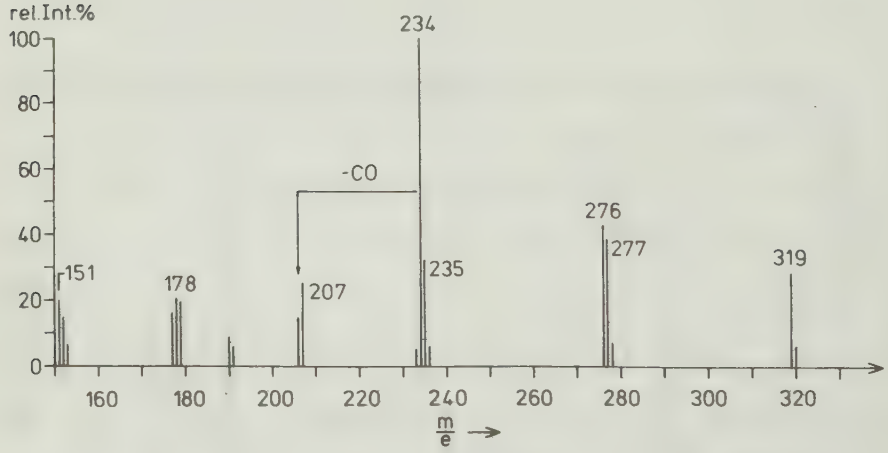


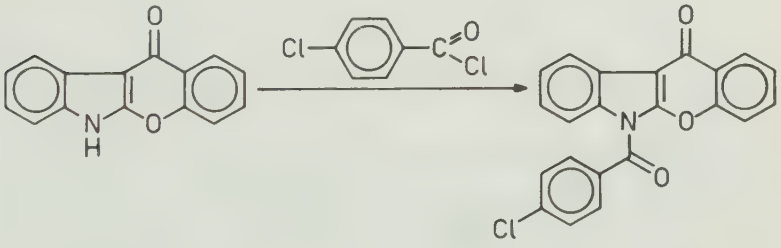
Abb. 10: Massenspektrum von 58 und 59

Die Indol-N-acylgruppe ist hydrolyseempfindlich. Das Gemisch **58/59** war nach einstündigem Stehen in Dioxan/1 N-Natron-

lauge (2:1) bei Zimmertemperatur vollständig zu **48a** hydrolysiert, wie chromatographisch und an Hand des IR-Spektrums nachgewiesen werden konnte.

3.6.2. Umsetzung mit p-Chlorbenzoylchlorid

Die Umsetzung von **48a** mit einem Säurechlorid, das keine zur Carbonylgruppe α-ständige Methylengruppe besitzt, sollte ein einheitliches Reaktionsprodukt liefern. Ich wählte p-Chlorbenzoylchlorid und erhielt das erwartete N-p-Chlorbenzoyl-Derivat **60**, dessen Struktur sich durch Elementaranalysen und Spektren belegen läßt.



48a **60**

Im IR-Spektrum fehlt die NH-Absorption, es treten zwei Carbonylbanden bei 1695 und 1725 cm^{-1} auf.

Im Massenspektrum (Abb. 11) werden bei m/e 373/375 die Molekül-Ionen registriert. Weitere chlorhaltige Fragmente können an den beiden um zwei Masseneinheiten auseinanderliegenden Peaks erkannt werden. Bei m/e 139/141 erscheint das p-Chlorbenzoyl-Ion.

Im UV-Spektrum (Abb. 12) sind die Maxima gegenüber denen der Ausgangssubstanz hypsochrom verschoben.

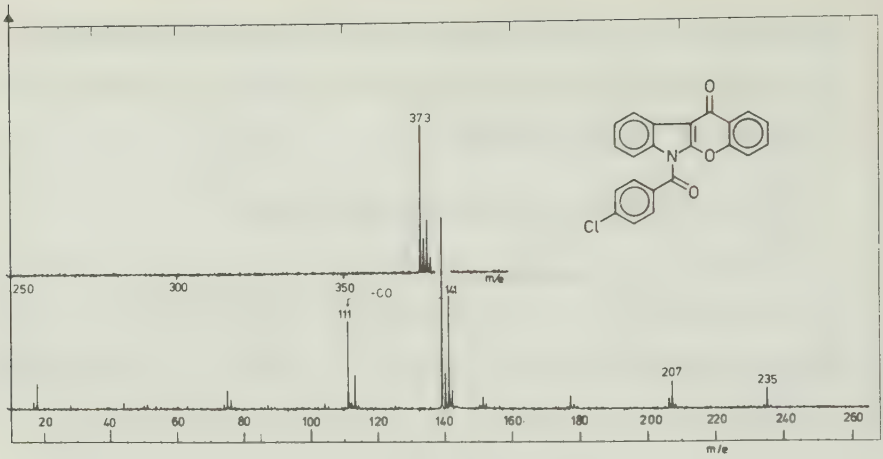


Abb. 11: Massenspektrum von 60

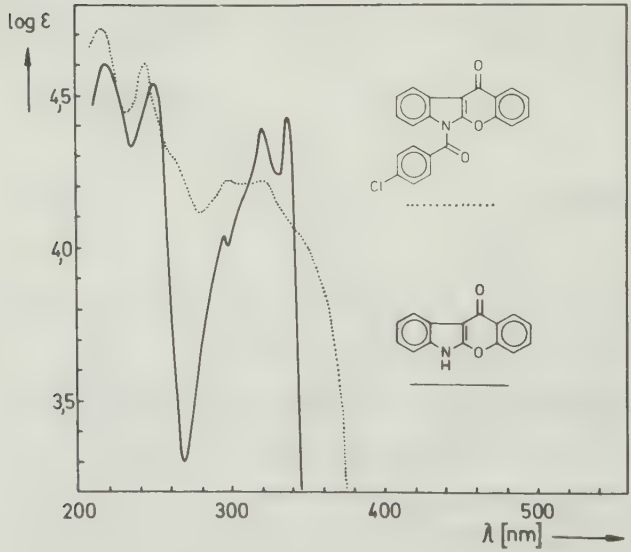
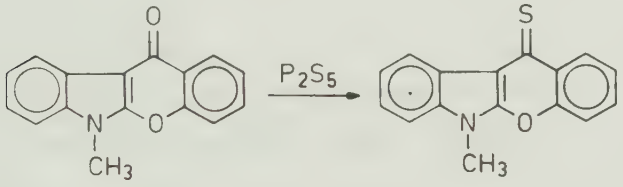


Abb. 12: UV-Spektren von 48 a und 60 (in Dioxan)

3.7. Umsetzung von N-Methyl-chromono[2,3-b]indol mit Phosphorpentasulfid

Chromone lassen sich, wie Simonis und Rosenberg[65] erstmals gezeigt haben, durch Behandeln mit Phosphorpentasulfid in 4-Thiochromone überführen.

In entsprechender Weise konnte beim Erhitzen von N-Methyl-chromono[2,3-b]indol (**48b**) mit Phosphorpentasulfid in Xylol der Carbonylsauerstoff durch Schwefel ersetzt werden.



48b **61**

Im IR-Spektrum von **61** fehlt erwartungsgemäß die Carbonylabsorption. Das UV-Spektrum (Abb. 13) zeigt deutlich die typische

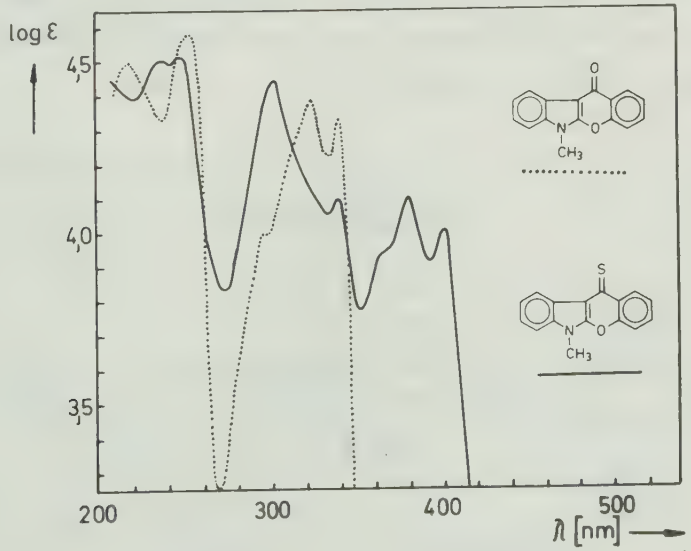
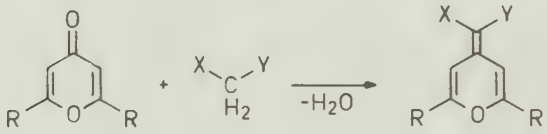


Abb. 13: UV-Spektren von 48 b und 61 (in Dioxan)

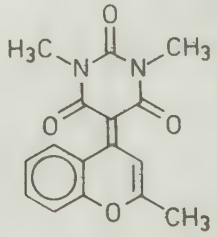
bathochrome 4-Pyron-Carbonyl → Thiocarbonyl-Verschiebung[66]: das langwellige Maximum ist gegenüber dem von **48b** um 60 nm zum Sichtbaren verschoben.

3.8. Versuch der Umsetzung von N-Methyl-chromono[2,3-b]indol mit Dimethylbarbitursäure

Unabhängig voneinander fanden Woods[67], Eiden[68], Ohta[69] und Brooker u. Mitarbeiter[70], daß 4-Pyrone sich mit CH-aciden Verbindungen zu Pyranylidenverbindungen kondensieren lassen.



Nach der gleichen Methode - Erhitzen in Acetanhydrid/Eisessig - sind auch verschiedene 2-substituierte Benzo-4-pyrone mit CH-aciden Verbindungen zu Chromenylidenverbindungen umgesetzt worden. Aus 2-Methylchromon und N,N'-Dimethylbarbitursäure entsteht z.B. der Farbstoff **62**[71].

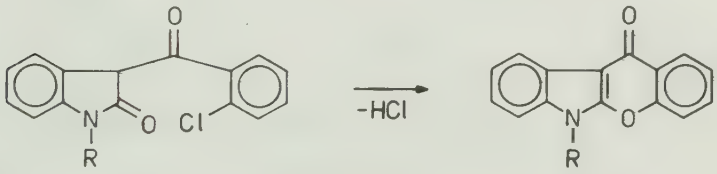


62

N-Methyl-chromono[2,3-b]indol reagierte jedoch unter gleichen Bedingungen nicht mit Dimethylbarbitursäure, am Molekülmodell kann man erkennen, daß eine sterische Hinderung die Ursache sein kann.

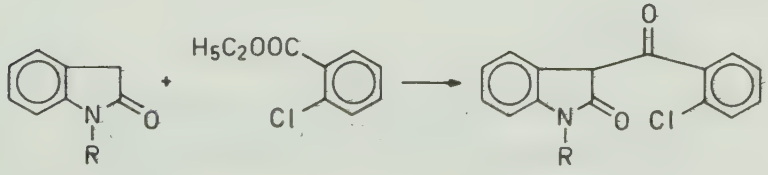
3.9. Darstellung von 3-(2-Chlor-benzoyl)-oxindolen und Versuche zur Cyclisierung

Nachdem ich durch Cyclisierung von 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindolen (**52 a,b**) Chromono[2,3-b]indole (**48 a,b**) dargestellt hatte, schien mir die Frage interessant, ob diese Verbindungen auch aus den 3-(2-Chlor-benzoyl)-oxindolen **63a, b** unter Abspaltung von Chlorwasserstoff erhalten werden können. Aus der Betrachtung von **63 a,b** als phenyloge Säurechloride sollte das Chloratom nucleophil substituierbar sein.



63 **48**

63 a,b ließen sich, wie Analysen und Spektren bestätigen, durch Umsetzung der Oxindole **51 a ,b** mit o-Chlorbenzoesäureester gewinnen.



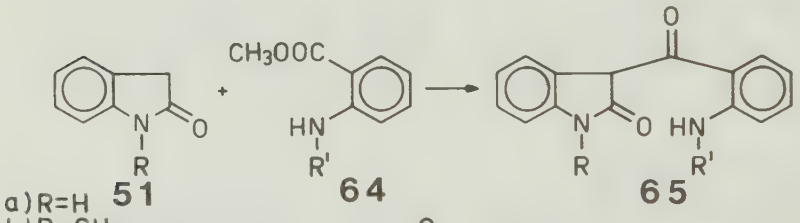
51 **63**

a) R=H b) R=CH_3

Den Ringschluß zu **48** konnte ich jedoch weder unter den Bedingungen der Ullmannschen Xanthonsynthese[7], noch beim Erhitzen in Chinolin/Kupferpulver erreichen.

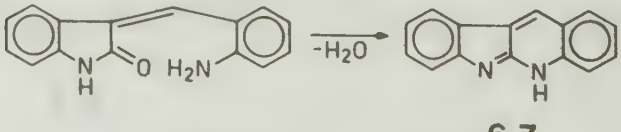
4. Indolo[2,3-b]chinolone

Da Oxindol (**51a**) und N-Methyloxindol (**51b**) sich mit Salicylsäureester in glatter Reaktion zu den 3-Salicyloyl-oxindolen **52a,b** kondensieren ließen, lag der Gedanke nahe, in analoger Weise mit den Anthranilsäureestern **64** (R' = H, CH_3) cyclisierbare Vorstufen der Indolo[2,3-b]chinolone **65a-d** herzustellen.



65, 66	R	R'
a	H	H
b	CH_3	H
c	H	CH_3
d	CH_3	CH_3

Auf vergleichbarem Syntheseweg ist von Borsche und Mitarbeitern[72] das Indolo[2,3-b]chinolin **67** aus 2-Aminobenzal-oxindol dargestellt worden.



4.1. Darstellung von 3-(2-Amino-benzoyl)-oxindol-Derivaten

Bei der Umsetzung der Oxindole **51a,b** mit Anthranilsäuremethylester (**64**; R' = H) bzw. N-Methylanthranilsäuremethylester (**64**; R' = CH_3) in Gegenwart von Natriumhydrid erhielt ich gelbe Substanzen, deren Farbigkeit und positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion auf die 3-Acyloxindol-Struktur schließen ließen. Die Elementaranalysen stimmten mit den für die Formeln **65a-d** berechneten Werten überein.

In den IR-Spektren von **65a-d** treten im NH/OH-Gebiet und im Carbonylbereich eine Reihe charakteristischer Banden auf, wie Tabelle 1 und Abb. 14 zeigen.

Verbind.	Lage der Banden cm^{-1}
65 a	3475/3380 (NH_2), 3170 (NH), 1650-1600 (C=O u. C=C)
65 b	3465/3345 (NH_2), 1635-1610 (C=O)
65 c	3425 ($NHCH_3$), 3195 (NH), 1650-1600 (C=O u. C=C)
65 d	3380 ($NHCH_3$), 1630-1610 (C=O)

Tabelle 1

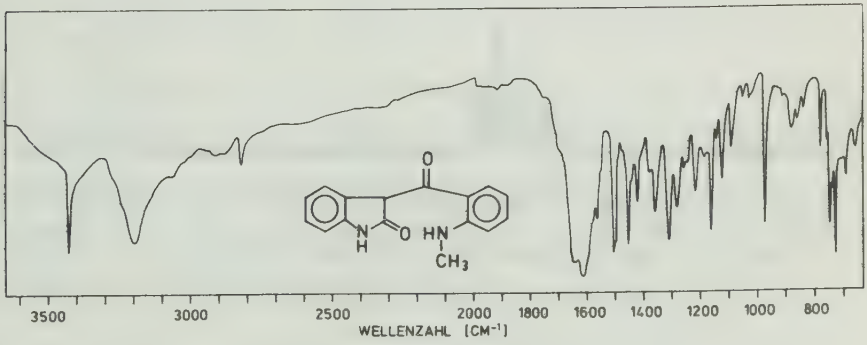


Abb. 14: IR-Spektrum von 65 c (in KBr)

Die in deuteriertem Chloroform aufgenommenen NMR-Spektren lassen erkennen, daß die Verbindungen **65 a-d** größtenteils enolisiert vorliegen. So werden im Spektrum von **65 d** (Abb. 15) die Protonen der N-Methylgruppe des Oxindols durch zwei Singuletts bei 3,2 (b) und 3,3 ppm (c) wiedergegeben, deren Intensitäten im Verhältnis von etwa 15 zu 85 Prozent stehen. Ebenso wie im NMR-Spektrum von **52 b** (vgl. S. 25) entspricht das Signal geringerer Intensität den Methylprotonen der Lactamform. Bei 5,4 ppm (d) wird das Signal des Indol-C-3-Protons registriert, das ebenfalls nur 15% der zu erwartenden Intensität zeigt. Das Enol-Proton und das Proton der Methylaminogruppe sind, vermutlich durch Austausch, nicht im Spektrum erkennbar; deshalb erscheinen die Methylprotonen der Methylaminogruppe bei 2,8 ppm (a) als Singulett.

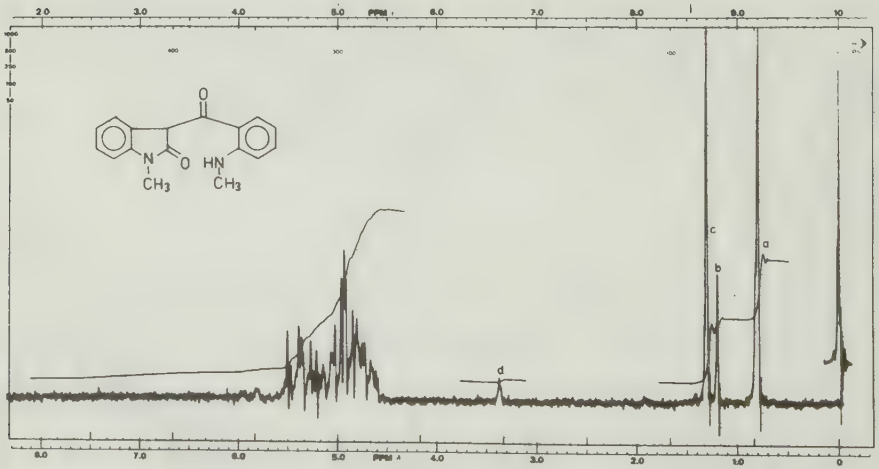


Abb. 15: NMR-Spektrum von 65 d in $CDCl_3$
(Reg. Ber. um 120 Hz verschoben)

Die Elektronenspektren von **65 a–d** (Abb. 16) stimmen in ihrem Kurvenverlauf nahezu überein, gegenüber den Spektren der 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindole **52 a,b** ist eine bathochrome Verschiebung zu beobachten.

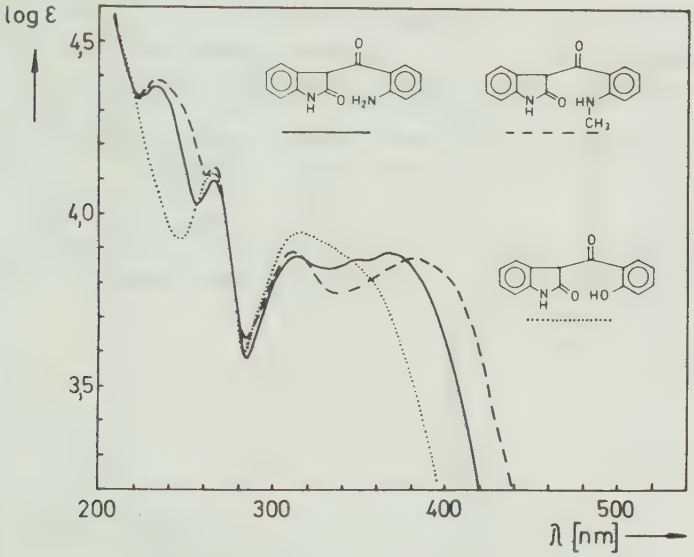


Abb. 16: UV-Spektren von 65 a, c und 52 a (in Dioxan)

4.2. Cyclisierung der 3-(2-Amino-benzoyl)-oxindol-Derivate zu Indolo[2,3-b]chinolonen

Die Cyclisierung von **65 a–d** zu den Indolo[2,3-b]chinolonen **66 a–d** gelang durch Erhitzen in chlorwasserstoffgesättigtem Methanol in 55-85%iger Ausbeute.

66d konnte ich auch durch Methylierung von **66c** mit Methyljodid und Natriumäthanolat gewinnen.

Die IR-Spektren der Verbindungen **66 a-d** (Tabelle 2 und Abb. 17) zeigen im Vergleich zu denen der Chromono[2,3-b] indole **48 a,b** bei niedrigeren Wellenzahlen Carbonylabsorptionen.

Verbindung	Lage der Banden cm^{-1}
66 a	3200 (NH), 1640 u. 1610 (C=O)
66 b	3150-2820 (NH), 1650 (C=O)
66 c	3230-3180 (NH), 1610 (C=O)
66 d	1635 (C=O)

Tabelle 2

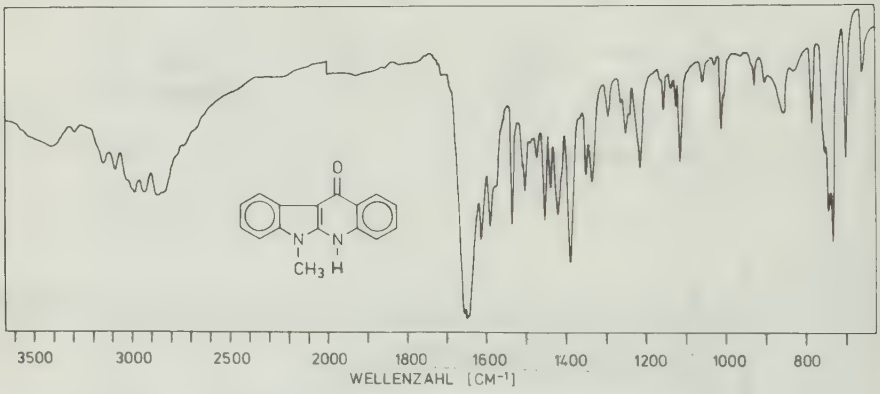


Abb. 17: IR-Spektrum von 66 b (in KBr)

Die NMR-Spektren von **66 a-d** wurden wegen der schlechten Löslichkeit der Verbindungen in Trifluoressigsäure aufgenommen, im Spektrum von **66 d** (Abb. 18) treten für alle Protonen die zu erwartenden Signale auf.

Die Protonen der beiden Methylgruppen erscheinen als Singuletts bei 4,25 und 4,35 ppm. Wie ein Vergleich der NMR-Spektren von **66b** und **66c** zeigt, liegen die Protonen der Indol-Methylgruppe bei tieferem Feld als die der Chinolon-Methylgruppe. Neben dem sechs aromatischen Protonen entsprechenden Multiplett zwischen 7,35 und 8,17 ppm erscheinen für die Protonen am C-1 und C-10, aufgrund des Einflusses der Carbonylgruppe, Signalgruppen bei tieferem Feld (8,17-8,45 u. 8,6-8,9 ppm).

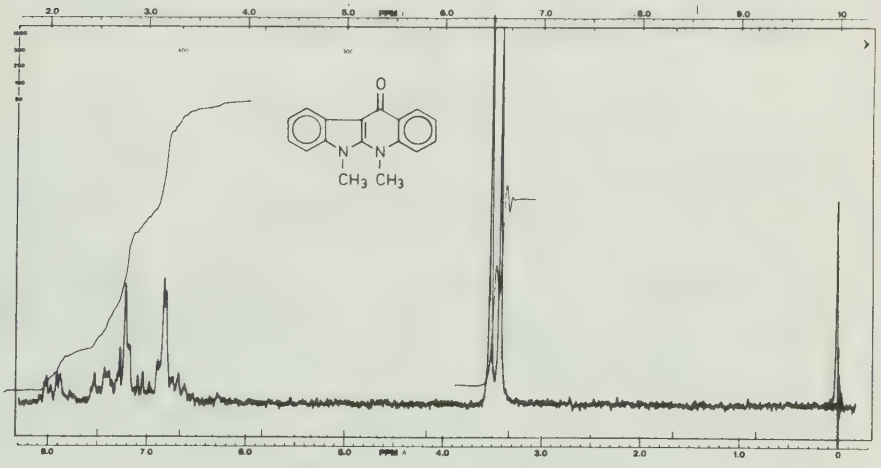


Abb. 18: NMR-Spektrum von 66 d in CF_3COOH
(Reg. Ber. um 50 Hz verschoben)

Im Massenspektrum von **66d** (Abb. 19) tritt neben einem starken Molekülpeak bei m/e 262 ein M-1 Peak auf. Durch CO-Elimination entstehen die Ionen bei m/e 234 und m/e 233.

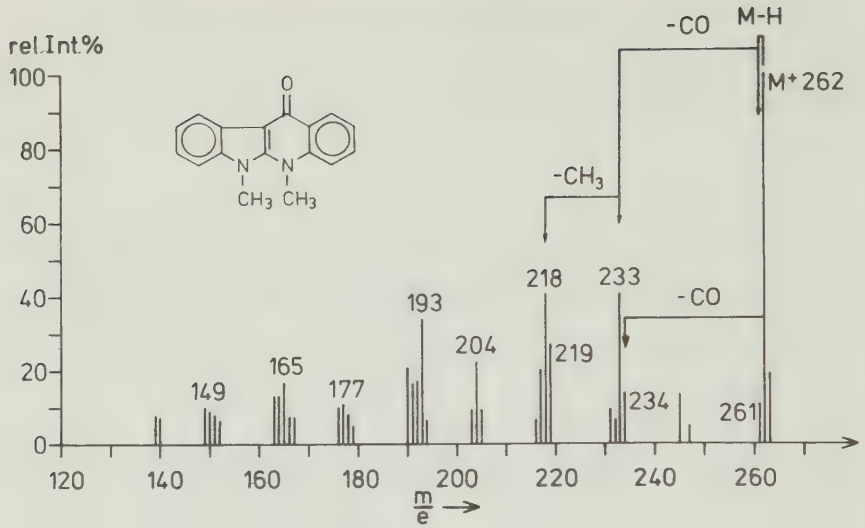
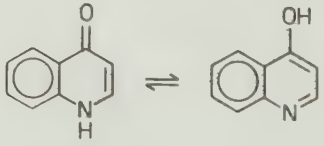


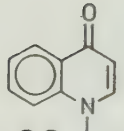
Abb. 19: Massenspektrum von 66 d

4.2.1. UV-Spektren der Indolo[2,3-b]chinolone

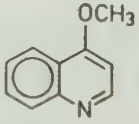
Ein Vergleich der UV-Spektren des 4-Chinolons (**68**), des 1-Methyl-4-chinolons (**69**) und des 4-Methoxychinolins (**70**) zeigte, daß **68** überwiegend in der Ketoform vorliegt[73]. Während sich die langwelligen Maxima von **68** und **69** nur wenig unterscheiden, absorbiert **70** bei kürzeren Wellenlängen.



68 λ_{max}: 332 nm

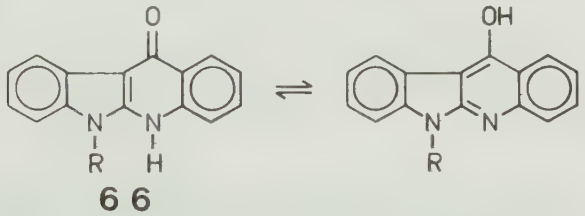


69 λ_{max}: 338 nm



70 λ_{max}: 295 nm

Da die UV-Spektren der Indolo[2,3-b]chinolone **66 a - d** in der Lage der Maxima annähernd übereinstimmen, müssen auch die Verbindungen **66a** und **66b**, für die ein Gleichgewicht zwischen einer Ketoform und einer aromatischen Struktur denkbar ist, in der Ketoform vorliegen (Abb. 20).



66

a) R = H b) R = CH_3

Im Vergleich zum UV-Spektrum des 2-Methyl-4-chinolons sind die Maxima der Indolo[2,3-b]chinolone **66 a - d** bathochrom verschoben.

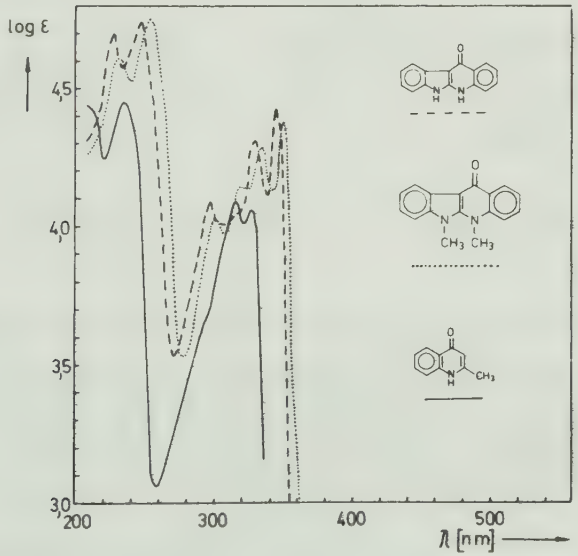
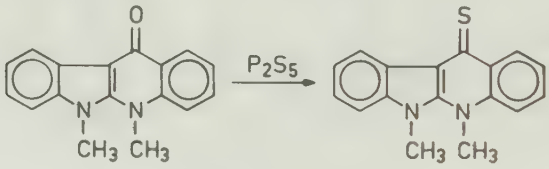


Abb. 20: UV-Spektren von 66 a , d (in Dioxan) und 2-Methyl-4-chinolon (in Methanol)

4.3. Umsetzung von 5,6-Dimethyl-indolo[2,3-b]chinolon mit Phosphorpentasulfid

4-Thiochinolone können durch Schmelzen von 4-Chinolonen mit Phosphorpentasulfid erhalten werden[74].
In der für N-Methyl-chromono[2,3-b]indol (**48b**) beschriebenen Weise ließ sich auch im Indolo[2,3-b]chinolon **66d** der Carbonylsauerstoff durch Schwefel ersetzen.

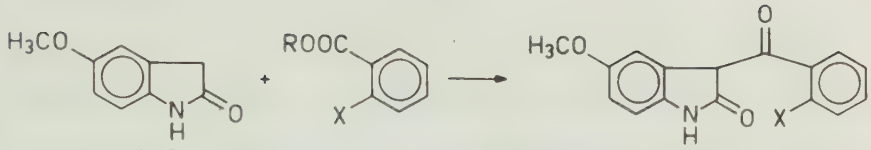


66d **71**

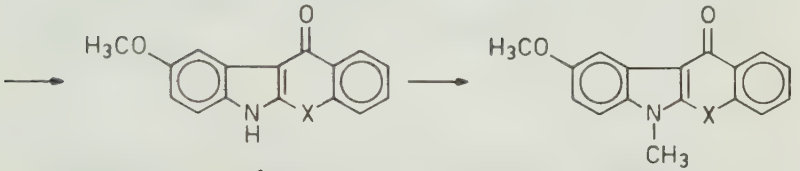
Die Umsetzung wird durch die spektroskopischen Untersuchungen bestätigt: Im Gegensatz zu **66d** zeigt **71** im IR-Spektrum keine Absorption im Carbonylbereich. Im UV-Spektrum von **71** wird das langwellige Maximum bei 391 nm gefunden, es ist gegenüber dem von **66d** um 42 nm bathochrom verschoben.

5. 9-Methoxy-chromono[2,3-b]indole, 9-Methoxy-indolo[2,3-b]chinolone

Da pharmakologisch wirksame Indolderivate häufig in 5-Stellung substituiert sind[75], plante ich, ausgehend vom 5-Methoxyoxindol (**72**), die Synthese der 9-Methoxy-chromono[2,3-b]indole **75a,b** und 9-Methoxy-indolo[2,3-b]chinolone **76a,b**.

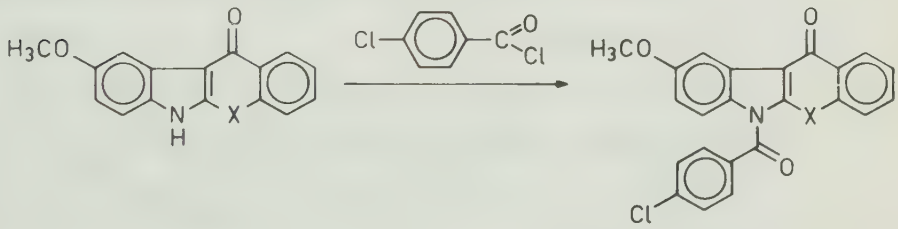


72 **73)** X = OH **74)** X = HN-CH_3



75 a) X = O **76 a)** X = N-CH_3 **75 b)** X = O **76 b)** X = N-CH_3

Aus **75 a** und **76 a** sollten mit p-Chlorbenzoylchlorid die Verbindungen **77** und **78** hergestellt werden, die in ihrer Struktur dem Indometacin (**47**) (vgl. S. 16) ähneln.

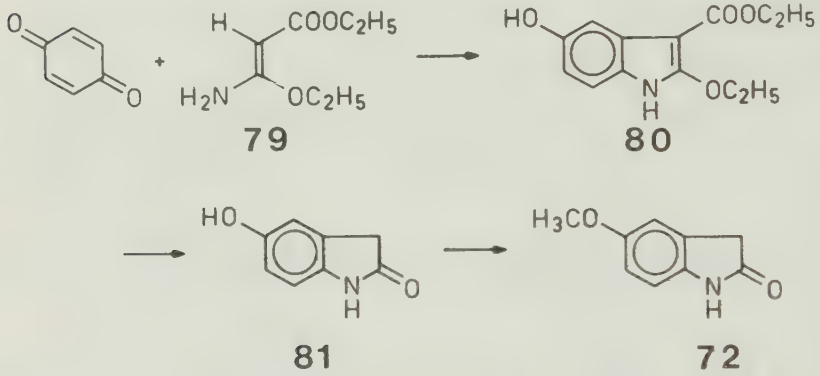


75 a) X = O **76 a)** X = NCH_3 **77)** X = O **78)** X = NCH_3

5.1. Darstellung von 5-Methoxyoxindol

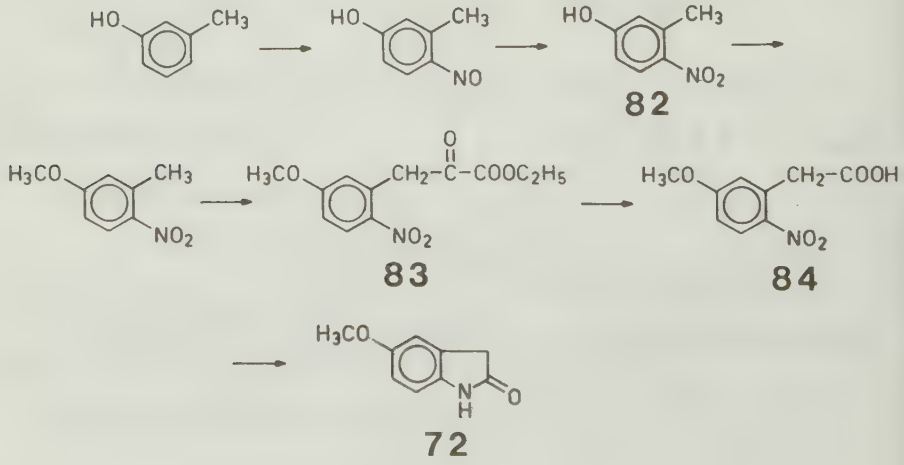
Zur Darstellung von 5-Methoxyoxindol (**72**) schien mir das von Beer und Mitarbeitern[76] beschriebene Verfahren geeignet. Danach wird p-Benzochinon mit β-Amino-β-äthoxy-acrylsäure-

äthylester (**79**) zum 2-Äthoxy-3-carbäthoxy-5-hydroxy-indol (**80**) umgesetzt (Nenitzescu-Reaktion), das bei der Hydrolyse mit 2 N-Salzsäure zu **81** decarboxyliert. **81** läßt sich mit Dimethylsulfat/Kaliumcarbonat in **72** überführen[77].



79 **80** **81** **72**

Die Synthese von **72** gelang zwar in der angegebenen Weise, jedoch nur in schlechten Ausbeuten. Deshalb führte ich die Synthese nach Koelsch[78] durch, die **72** in zufriedenstellender Ausbeute lieferte.



82 **83** **84** **72**

Das durch Nitrosierung und anschließender Nitrierung von m-Kresol zugängliche 3-Methyl-4-nitrophenol (**82**) wird methyliert und durch Claisen-Kondensation mit Oxalester in **83** überführt. In Abwandlung der Vorschrift habe ich die nach Verseifung und Decarbonylierung von **83** erhaltene 5-Methoxy-2-nitro-phenylessigsäure (**84**) nicht katalytisch unter Druck hydriert, sondern mit Zinn und Salzsäure reduktiv zu **72** cyclisiert.

5.2. Darstellung und Cyclisierung von 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-5-methoxy-oxindol und 3-(2-Methylamino-benzoyl)-5-methoxy-oxindol

Erwartungsgemäß ließ sich 5-Methoxyoxindol (**72**) in gleicher Weise wie Oxindol (**51a**) mit Salicylsäureester und N-Methylanthranilsäureester zu den 3-Acyl-5-methoxy-oxindolen **73** und **74** kondensieren, wie die Elementaranalysen und Spektren bestätigen.

Die UV-Spektren von **73** (λ_{max} 273, 323 nm) und **74** (λ_{max} 276, 315, 388 nm) zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die entsprechenden in 5-Stellung unsubstituierten 3-Acyloxindole, die Methoxylgruppe verursacht jedoch eine geringe bathochrome Verschiebung der Maxima.

In den NMR-Spektren von **73** und **74** (Abb. 21), aufgenommen in Deuterochloroform, werden die Protonen der Methoxylgruppe, aufgrund einer teilweisen Enolisierung der Verbindungen, durch zwei Singuletts bei 3,6 und 3,7 ppm wiedergegeben. Das bei tieferem Feld liegende Signal kann, da es die gleiche relative Intensität wie das Signal des Indol-C-3-Protons bei 5,4 ppm

zeigt, der Ketoform zugeordnet werden.

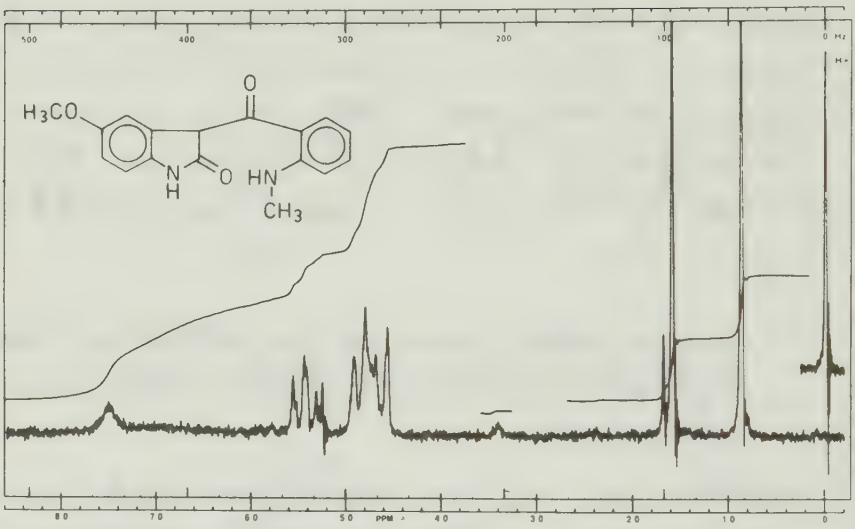


Abb. 21: NMR-Spektrum von 74 in $CDCl_3$
(Reg. Ber. um 120 Hz versch.)

Nach der bereits beschriebenen Methode (Methanol/HCl) ließen sich **73** und **74** zum 9-Methoxy-chromono[2,3-b]indol (**75a**) bzw. 9-Methoxy-indolo[2,3-b]chinolon (**76a**) cyclisieren. Durch Umsetzung mit Methyljodid/Natriumäthanolat wurden **75a** und **76a** in die besser löslichen N-methylierten Verbindungen **75b** und **76b** überführt.

In Übereinstimmung mit der Struktur fehlt in den IR-Spektren von **75b** und **76b** eine NH-Bande. Die Carbonylbande von **75b** tritt bei 1700 cm^{-1}, die von **76b** bei 1625 cm^{-1} auf.

Die UV-Spektren von **75b** und **76b** (Abb. 22) zeigen, bis auf eine geringe bathochrome Verschiebung der Maxima, gute Übereinstimmung mit den Spektren der in 9-Stellung unsubstituier-

ten Chromono[2,3-b]indole und Indolo[2,3-b]chinolone.

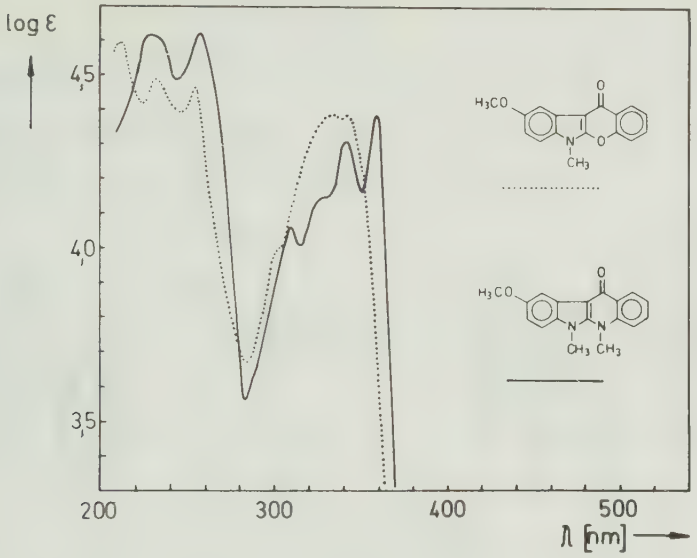


Abb. 22: UV-Spektren von 75 b und 76 b (in Dioxan)

5.3. 6-(p-Chlorbenzoyl)-9-methoxy-chromono[2,3-b]indol, 5-Methyl-6-(p-Chlorbenzoyl)-9-methoxy-indolo[2,3-b]chinolon

Die Umsetzung von **75a** und **76a** mit p-Chlorbenzoylchlorid lieferte die indometacinähnlichen Substanzen **77** und **78**. Die IR-Spektren von **77** und **78** zeigen erwartungsgemäß im NH/OH-Gebiet keine Absorption. Im Carbonylbereich (Abb. 23) werden für **77** Banden bei 1720 und 1685 cm^{-1}, für **78** bei 1690 und 1635 cm^{-1} gefunden.

Die NMR-Spektren von **77** und **78** enthalten außer dem Multiplett der aromatischen Protonen, übereinstimmend bei 3,93 ppm, das Singulett der Methoxylprotonen. Im Spektrum von **77** (Abb. 24)

ist das AA'BB'-System des p-Chlorbenzoylrestes, trotz einer teilweisen Überlagerung von den Signalen der übrigen aromatischen Protonen, erkennbar. Die Protonen H_2 und H_6 treten bei 7,9 ppm, H_3 und H_5 bei 7,5 ppm (J = 9 Hz) in Resonanz.

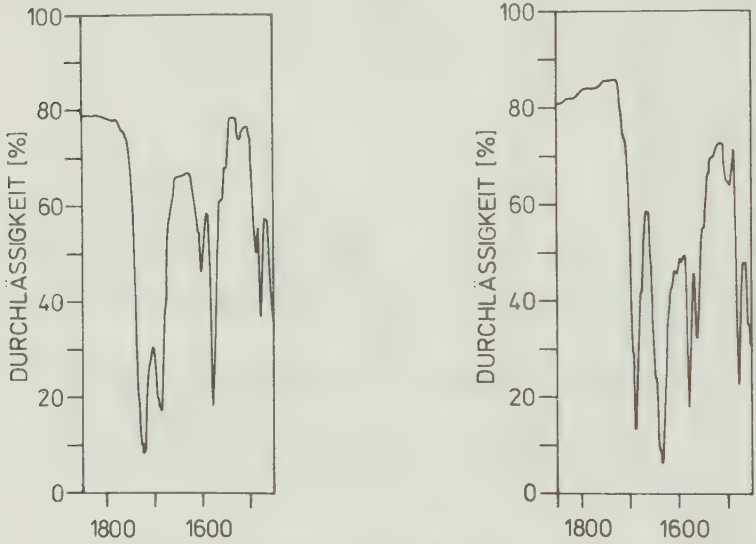


Abb. 23: IR-Spektren von 77 und 78 (in KBr)

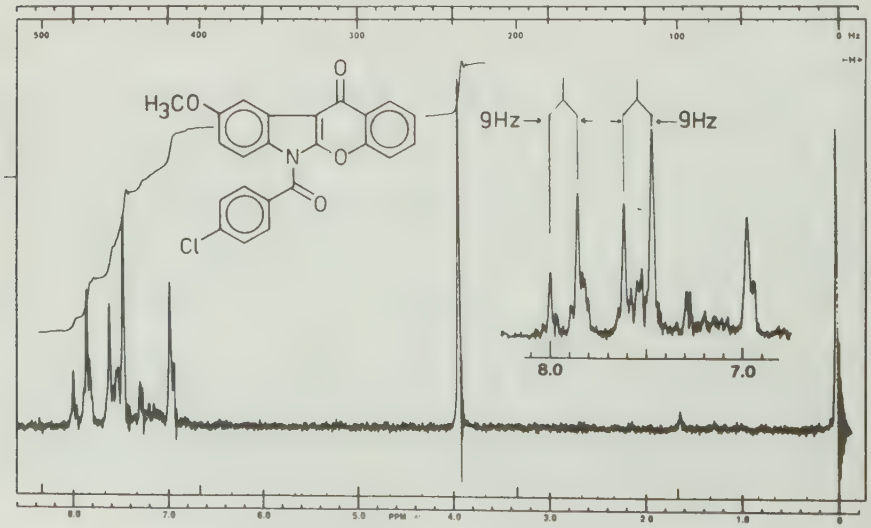
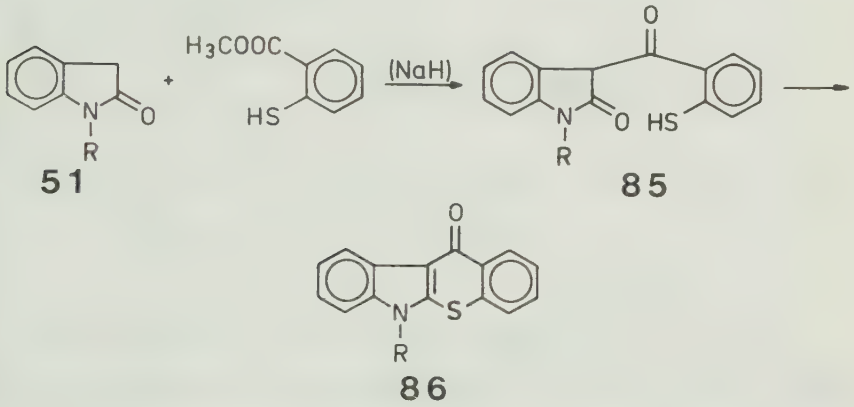


Abb. 24: NMR-Spektrum von 77 in $CDCl_3$

6. 5-Thiochromono[2,3-b]indole

Nach den bisher beschriebenen Untersuchungsergebnissen sollte auch die Darstellung der 5-Thiochromono[2,3-b]indole **86 a,b** durch Umsetzung der Oxindole **51 a,b** mit Thiosalicylsäureester und Cyclisierung der so gebildeten 3-(2-Mercapto-benzoyl)-oxindole **85 a,b** möglich sein.



6.1. Darstellung von 3-(2-Mercapto-benzoyl)-oxindolen

Während die Umsetzung von **51 a** bzw. **51 b** mit Thiosalicylsäureester in Xylol unbefriedigend verlief (geringe Ausbeute), lieferte sie in Dioxan grüngelbe Substanzen in etwa 35%iger Ausbeute, deren Analyse die Bildung der erwarteten Kondensationsprodukte **85 a,b** bestätigte.

Das IR-Spektrum von **85 a** (Abb. 25) weist neben einer breiten NH-Bande um 3160 cm^{-1} eine scharfe SH-Bande bei 2560 cm^{-1} auf. Im Carbonylbereich erscheinen Banden bei 1670, 1640 (C=O)

und 1610 cm^{-1} (C=C). Das Spektrum von **85 b** zeigt die SH-Bande bei 2580 cm^{-1}, zwischen 1650 und 1620 cm^{-1} Carbonylabsorption.

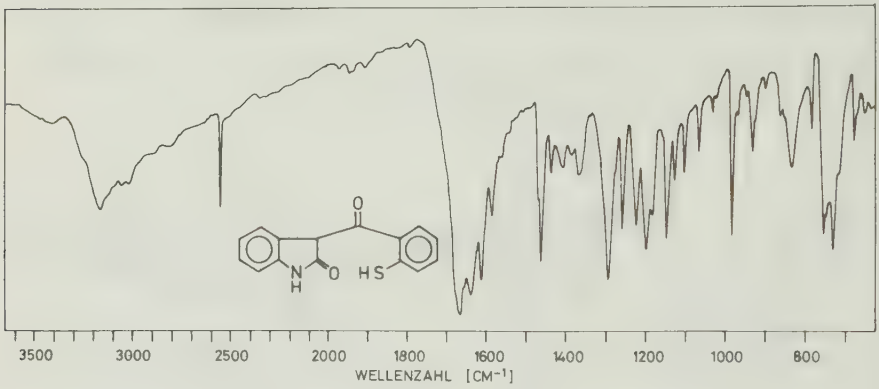


Abb. 25: IR-Spektrum von 85 a (in KBr)

Dem NMR-Spektrum von **85b** (Abb. 26) ist zu entnehmen, daß **85b** in Chloroform vollständig enolisiert vorliegt: Für die Methylprotonen wird nur ein Singulett bei 3,4 ppm (a) gefun-

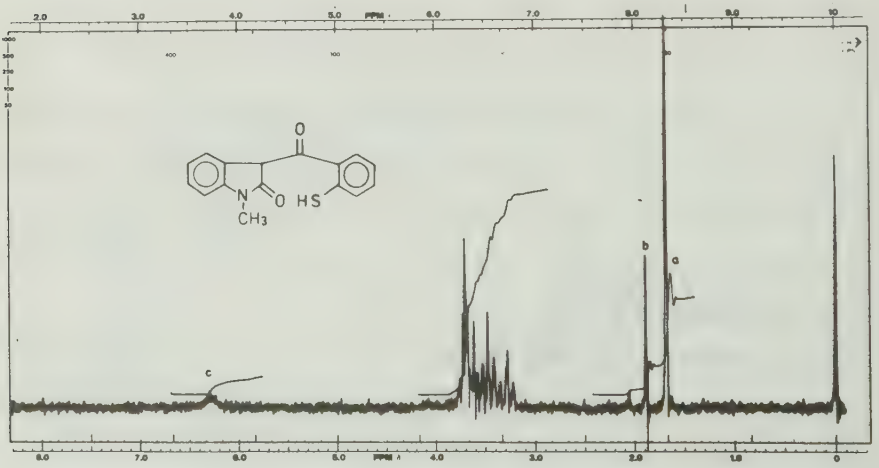


Abb. 26: NMR-Spektrum von 85 b in $CDCl_3$ (Reg. Ber. 1000)

den, das bei 5,4 ppm zu erwartende Signal des Indol-C-3-Protons fehlt. Das Enol-Proton wird bei 12,6 ppm (c) als breites Singulett registriert, bei 3,8 ppm (b) erscheint das Signal des SH-Protons; beide Signale sind mit D_2O austauschbar.

Die nahezu identischen UV-Spektren von **85 a,b** (Abb. 27) sind in ihrem Kurvenverlauf den Spektren der bisher beschriebenen 3-Acyloxindole sehr ähnlich (vgl. hierzu Abb. 16, S. 39).

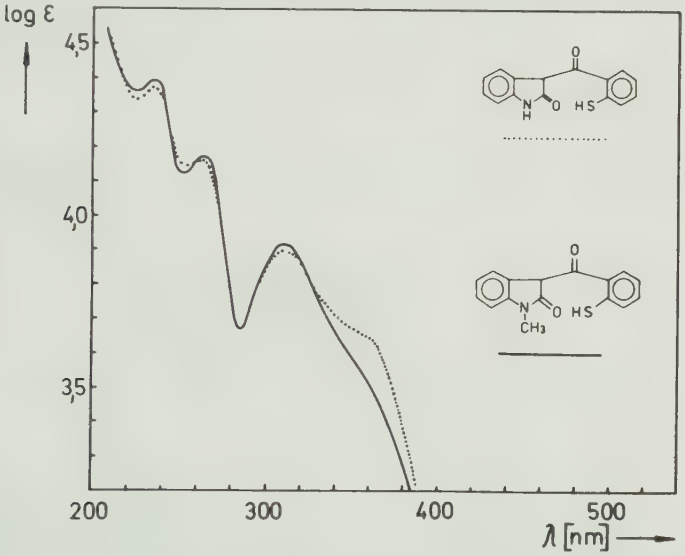


Abb. 27: UV-Spektren von 85 a, b (in Dioxan)

6.2. Cyclisierung von 3-(2-Mercapto-benzoyl)-oxindolen zu 5-Thiochromono[2,3-b]indolen

Die Cyclisierung von **85 a,b** zu **86 a,b** wurde wiederum durch mehrstündiges Erhitzen in chlorwasserstoffgesättigtem Methanol erreicht. **86 b** wurde in guten Ausbeuten auch durch Methylierung von **86 a** erhalten.

Die IR-Spektren von **86a,b** zeigen bei bemerkenswert niedrigen Frequenzen Carbonylabsorptionen. Im Spektrum von **86b** (Abb. 28) kann die Bande bei 1610 cm^{-1}, da sie nach Austausch des Sauerstoffatoms durch Schwefel fehlt, der Carbonylgruppe zugeordnet werden. Im Spektrum von **86a** treten Banden bei 1590 und 1560 cm^{-1} auf. Die intensivere Bande bei 1560 cm^{-1} dürfte der Carbonylgruppe entsprechen, während die Absorption bei 1590 cm^{-1} vermutlich durch C=C-Schwingungen hervorgerufen wird.

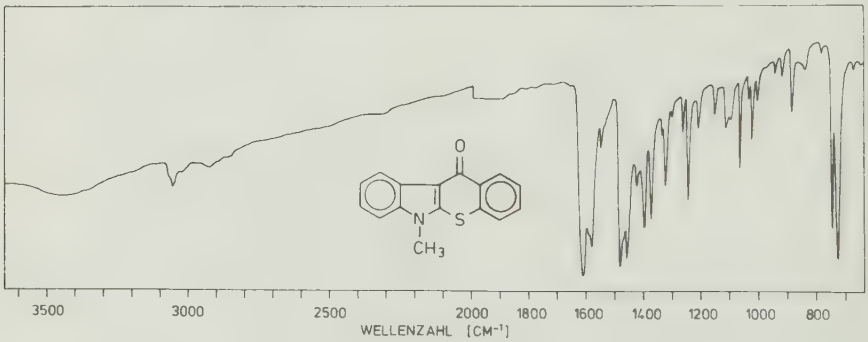
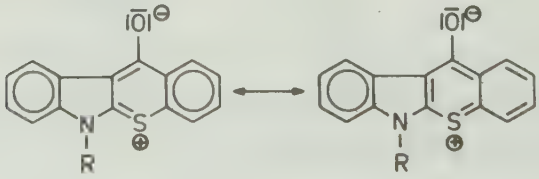


Abb. 28: IR-Spektrum von 86 b (in KBr)

Die ungewöhnlich niedrige Carbonylabsorption läßt sich wie beim 1-Thio-4-pyron, dessen Carbonylbande bei 1609 cm^{-1} liegt[79], mit einer Aromatisierung des Thiopyronringes unter Ausbildung eines mesomeriestabilisierten Zwitterions erklären.



Im NMR-Spektrum von **86b** (Abb. 29) werden die Methylprotonen durch ein Singulett bei 3,46 ppm wiedergegeben. Neben dem sechs aromatischen Protonen entsprechenden Multiplett zwischen 6,96 und 7,5 ppm geben die Protonen am C-1 und C-10 ein Multiplett zwischen 8,4 und 8,7 ppm, das, im Vergleich zum NMR-Spektrum des N-Methyl-chromono[2,3-b]indols (**48b**) (Abb. 7), paramagnetisch verschoben ist. Wie ein Vergleich der NMR-Spektren von 1-Thiochromon und Chromon zeigt, ist auch im 1-Thiochromon das Proton am C-5 stärker entschirmt[80].

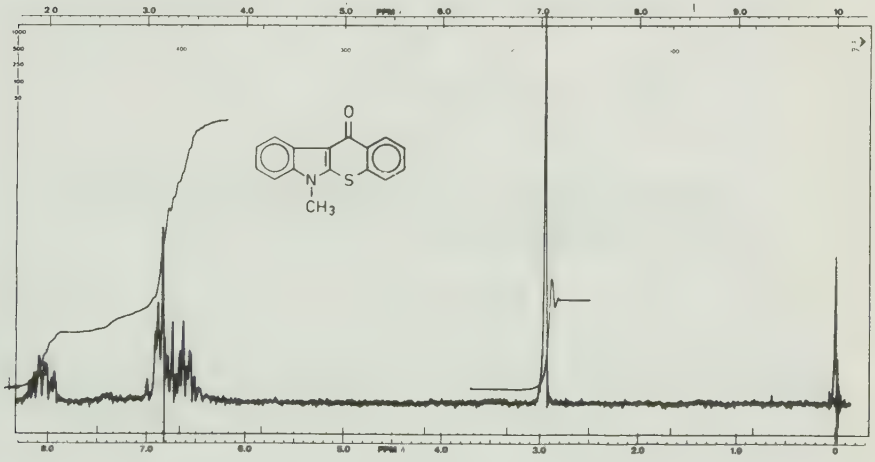


Abb. 29: NMR-Spektrum von 86 b in $CDCl_3$
(Reg. Ber. um 30 Hz versch.)

Das Massenspektrum von **86b** (Abb. 30) zeigt neben dem Molekülion-Peak bei m/e 265 einen starken M-1 Peak. Die Abspaltung von CO führt zu den Fragmenten bei m/e 237 und m/e 236.

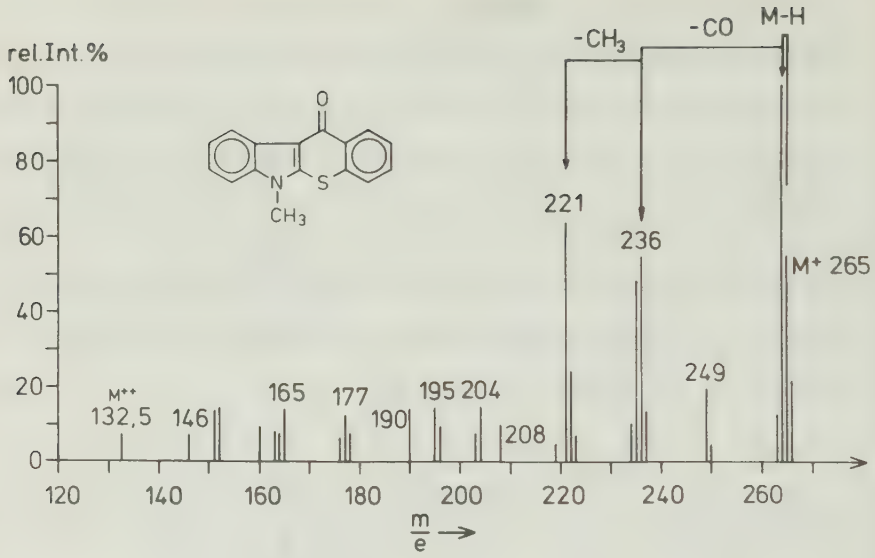
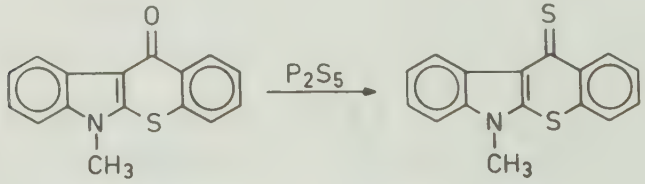


Abb. 30: Massenspektrum von 86 b

6.3. Umsetzung von 6-Methyl-5-thiochromono[2,3-b]indol mit Phosphorpentasulfid

Beim Erhitzen von **86b** mit Phosphorpentasulfid in Xylol erhielt ich eine orangefarbene Verbindung, deren Analyse und Spektren auf das erwartete 6-Methyl-dithiochromono[2,3-b]indol (**87**) zutrafen.



86b **87**

Wie bereits erwähnt, zeigt das IR-Spektrum im Gegensatz zur

Ausgangssubstanz keine Carbonylabsorption; im UV-Spektrum (Abb. 31) tritt bei 425 nm ein zusätzliches Maximum auf.

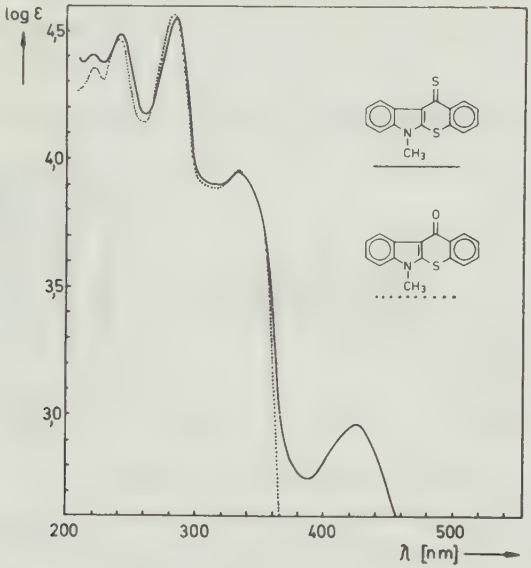
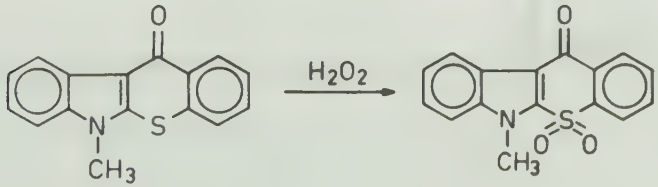


Abb. 31: UV-Spektren von 86 b und 87 (in Dioxan)

6.4. Darstellung von 6-Methyl-5-thiochromono[2,3-b]indol-5,5-dioxid und Versuche zur Oximierung

Beim Erhitzen von 1-Thiochromonen mit H_2O_2 in Eisessig werden 1-Thiochromon-1,1-dioxide erhalten[81]. Nach der gleichen Methode ließ sich auch **86b** in das entsprechende Sulfon **88** überführen.



86b **88**

Das IR-Spektrum von **88** (Abb. 32) zeigt im Vergleich zu dem der Ausgangsverbindung eine auffällige Veränderung der Absorption im Carbonylbereich: Nun erscheint eine C=O-Bande bei 1645 cm^{-1}. Bei 1290 cm^{-1} tritt eine starke SO_2-Bande auf.

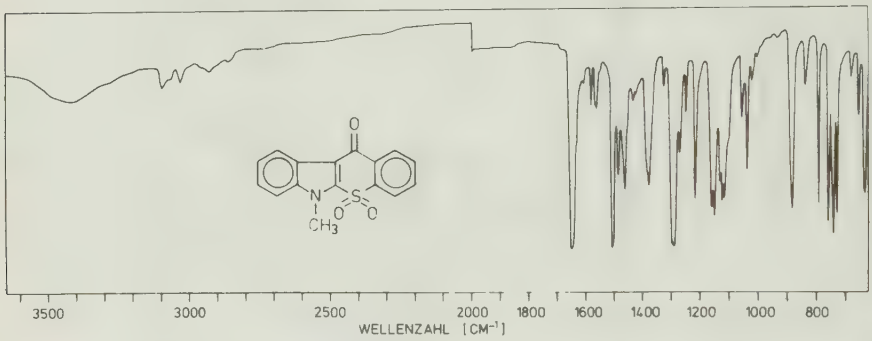


Abb. 32: IR-Spektrum von 88 (in KBr)

Im NMR-Spektrum (Abb. 33) wird das Singulett der Methylprotonen bei 4,2 ppm registriert. Die gegenüber **86b** beobachtete

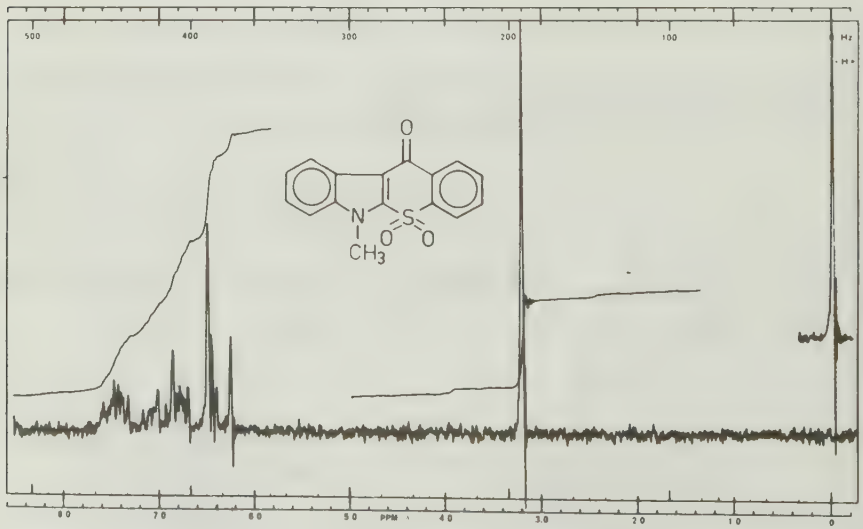
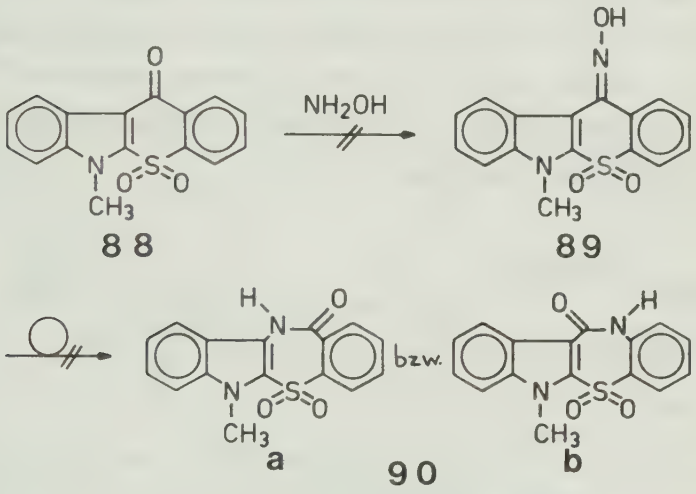


Abb. 33: NMR-Spektrum von 88 in $CDCl_3$
(Reg. Ber. um 60 Hz versch.)

paramagnetische Verschiebung der Methylgruppe läßt sich durch den Anisotropieeffekt der Sulfongruppe erklären.

88 sollte ebenso wie das 1-Thio-4-pyron-1,1-dioxid[79] Carbonylreaktionen zeigen und sich mit Hydroxylamin zum Oxim **89** umsetzen lassen. Durch Beckmann-Umlagerung von **89** sollten die Indolo-benzothiazepin-Derivate **90 a,b** zugänglich sein.

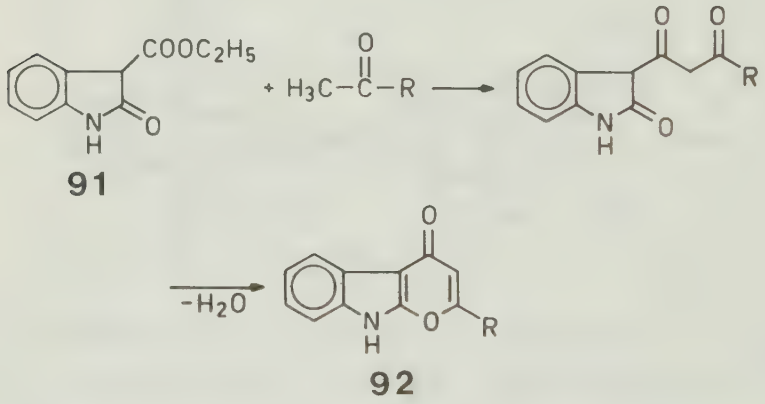


Entgegen den Erwartungen ließ sich jedoch das Oxim **89** weder durch 24stündiges Kochen von **88** mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin noch bei Verwendung von Hydroxylamin und Natriumalkoholat als Kondensationsmittel gewinnen. Das Mißlingen dieser Reaktion dürfte auf die vinyloge Säureamid-Struktur von **88** zurückzuführen sein.

7. 4-Pyrono[2,3-b]indole

7.1. Darstellung von 3-Acetoacetyl-oxindolen

In Anlehnung an das von Sliwa[11] und japanischen Autoren[12] beschriebene Verfahren zur Darstellung von 4-Pyrono[2,3-b]pyridinen (vgl. S. 4), plante ich die Synthese der bisher noch nicht beschriebenen 4-Pyrono[2,3-b]indole (**92**). Dementsprechend sollten die cyclisierbaren Vorstufen von **92** durch Esterkondensation von Oxindol-3-carbonsäureester[82] (**91**) mit Verbindungen, die eine aktive Methylengruppe enthalten, hergestellt werden.

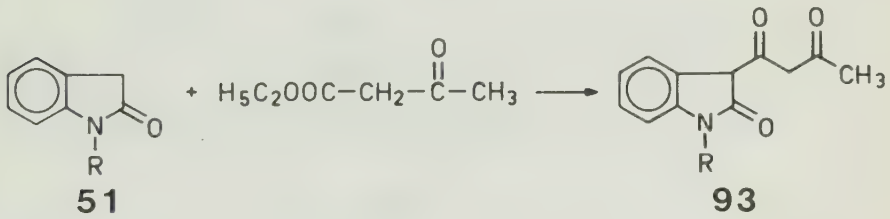


Trotz vielfältiger Variation der Lösungsmittel gelang es mir nicht, **91** mit Aceton in Gegenwart von Natriumhydrid zu kondensieren. Ebenso unbefriedigend verlief der Versuch, **91** mit Acetophenon umzusetzen. Zwar trat bei der Reaktion eine Gelbfärbung auf, das Reaktionsprodukt bestand jedoch, wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, größtenteils aus unveränderter Ausgangssubstanz, die sich nicht ab-

trennen ließ.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Oxindolen, deren 3-Stellung eine β-Dicarbonylfunktion enthält, sah ich in der Umsetzung der Oxindole **51 a,b** mit β-Ketocarbonsäureestern.

Tatsächlich ließen sich bei der Reaktion von **51 a,b** mit Acetessigester gelbe Verbindungen gewinnen, deren Elementaranalysen und massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewichte gut auf die Formeln **93 a,b** paßten.



51 **93**

a) R = H b) R = CH_3

Das IR-Spektrum von **93 a** (Abb. 34) zeigt neben einer breiten NH-Absorption bei 3170 cm^{-1}, drei Carbonylbanden bei 1710, 1670 und 1630 cm^{-1}. Die bei 1605 cm^{-1} auftretende Bande wird

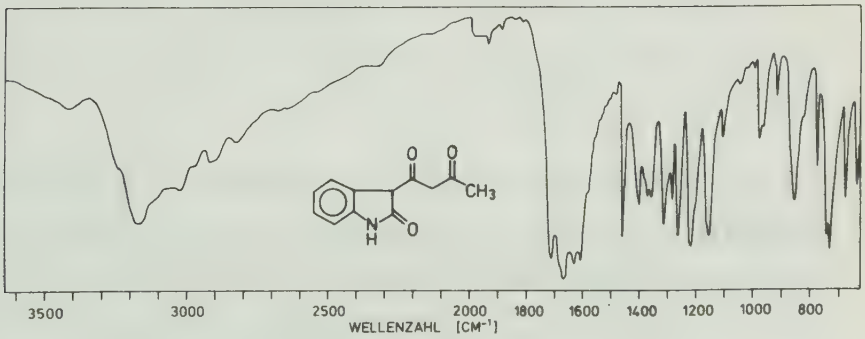
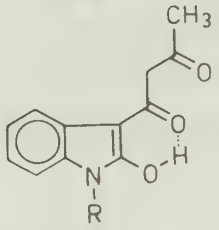


Abb. 34: IR-Spektrum von 93 a (in KBr)

vermutlich durch C=C-Schwingungen hervorgerufen. Im Spektrum der N-Methylverbindung **93b** erscheinen bei 1710 und zwischen 1660 und 1630 cm^{-1} Carbonylbanden.

Für die 1,3,5-Triketoverbindungen **93a,b** ist ein Gleichgewicht zwischen mehreren tautomeren Formen denkbar. Mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie läßt sich beweisen, daß **93a** in DMSO und **93b** in Chloroform in der Enolform **94** vorliegen.



94

a) R=H b) R=CH_3

Die NMR-Spektren beider Verbindungen zeigen für die Methylen- bzw. Methyl-Gruppe der β-Dicarbonylseitenkette jeweils nur ein Signal. Im Spektrum von **93b** (Abb. 35) wird die Methylgruppe der Seitenkette durch ein Singulett bei 2,3 ppm (a) wiedergegeben, das Singulett der Methylengruppe erscheint bei 3,8 ppm (c). Für die Protonen der N-Methylgruppe wird ein Singulett bei 3,3 ppm (b) registriert. Das Enol-Proton gibt bei 13,2 ppm (e) ein breites Signal, das sich mit D_2O austauschen läßt.

Die Elektronenspektren (Abb. 36) von **93a** (λ_{max} 266, 307 nm) und **93b** (λ_{max} 269, 307 nm) stimmen im Kurvenverlauf mit den Spektren der vorher beschriebenen 3-Acyloxindole gut überein.

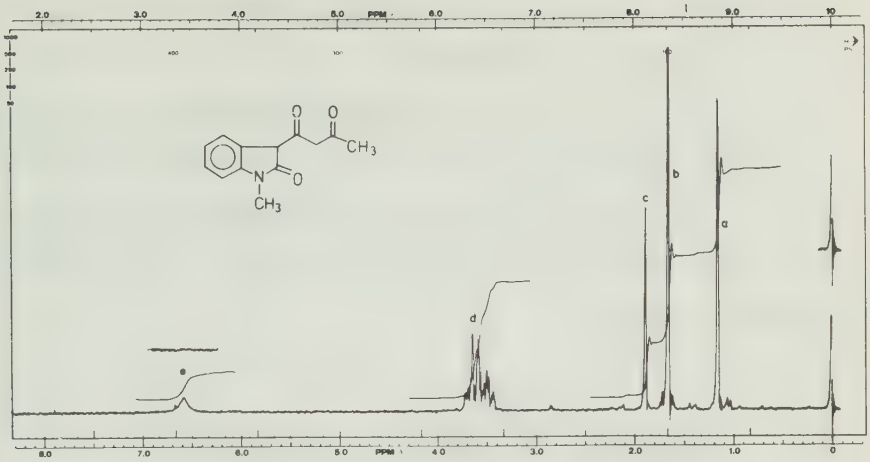


Abb. 35: NMR-Spektrum von 93 b in $CDCl_3$ (Reg. Ber. 1000)

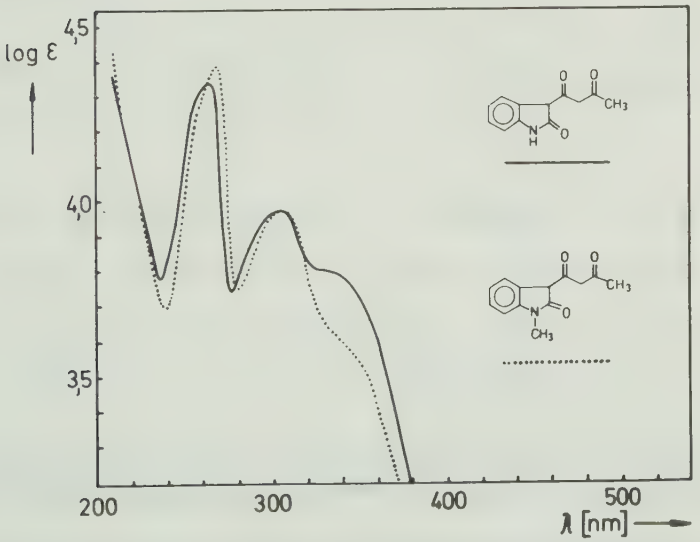
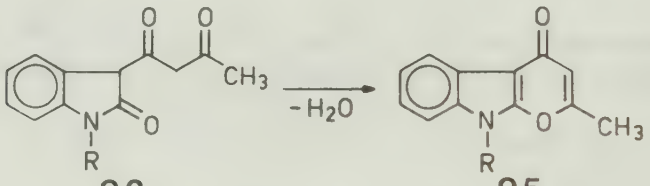


Abb. 36: UV-Spektrum von 93 a, b (in Dioxan)

7.2. Cyclisierung von 3-Acetoacetyl-oxindolen zu 4-Pyrono[2,3-b]indolen

Mehrstündiges Erhitzen von **93a** bzw. **93b** in chlorwasserstoffgesättigtem Methanol führte in brauchbaren Ausbeuten zu den farblosen 4-Pyrono[2,3-b]indolen **95a,b**, wie aus den Elementaranalysen und den spektroskopischen Untersuchungen eindeutig hervorgeht.



93 a) R=H b) R=CH_3 **95**

Das IR-Spektrum von **95a** weist bei 3050-2980 cm^{-1} eine breite NH-Bande auf. Banden bei 1625 und 1610 cm^{-1} entsprechen der Pyron-Carbonylgruppe sowie den C=C-Doppelbindungen.
Das Spektrum von **95b** zeigt zwischen 1650 und 1630 cm^{-1} eine Bande, in der neben der Carbonylabsorption auch eine C=C-Bande enthalten sein dürfte.
Im NMR-Spektrum von **95b** (Abb. 37a), aufgenommen in Deuterochloroform, erscheinen neben drei Singuletts bei 2,34 ppm (CH_3), 3,64 ppm (NCH_3) und 6,03 ppm (C-3-Proton) zwei Multipletts für die aromatischen Protonen bei 7,17-7,45 ppm (3 H) und 8,1-8,35 ppm (C-5-Proton).
Beachtliche Signalverschiebungen nach tieferem Feld hin werden bei Aufnahme des Spektrums in Trifluoressigsäure festgestellt (Abb. 37b). Die drei Singuletts erscheinen nun bei 2,87 ppm

(CH_3), 4,07 ppm (NCH_3) und 7,1 ppm (C-3-Proton), die aromatischen Multipletts bei 7,5-7,87 und 8,17-8,47 ppm. Die paramagnetische Verschiebung der Signale läßt sich mit dem Übergang des Pyronringes in ein aromatisches System erklären.

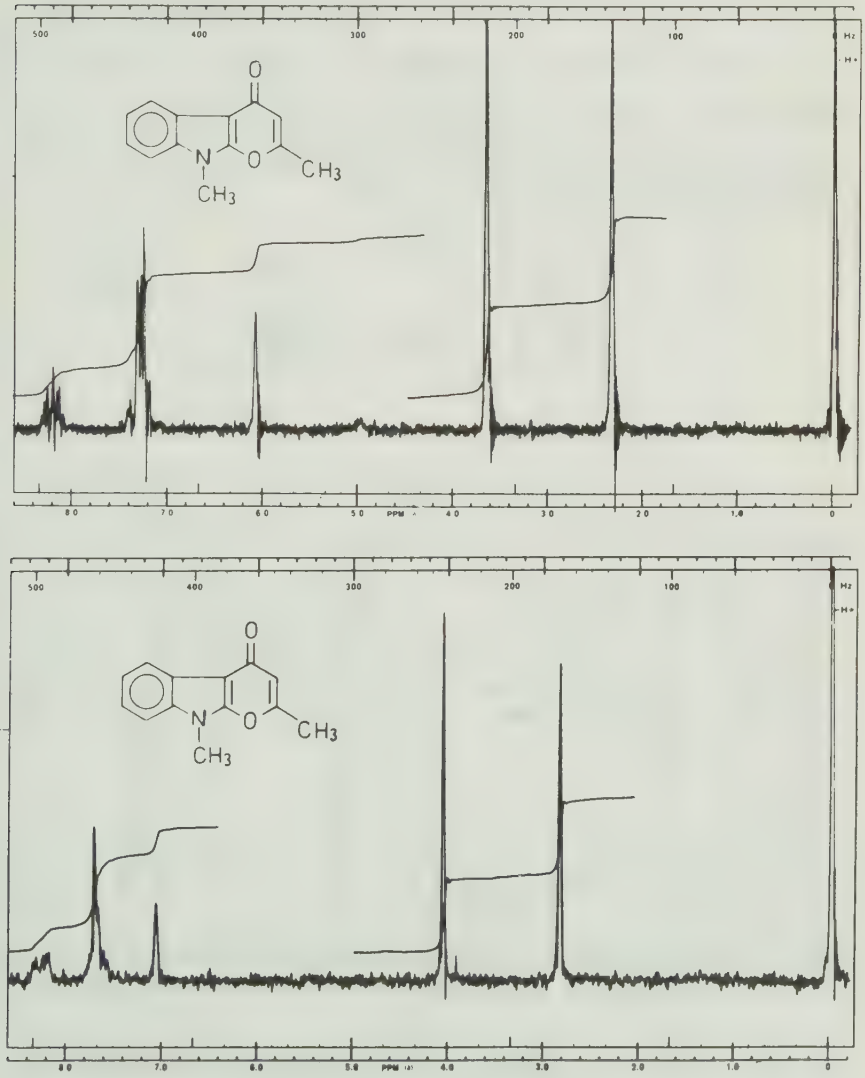
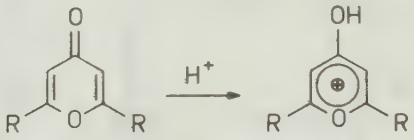


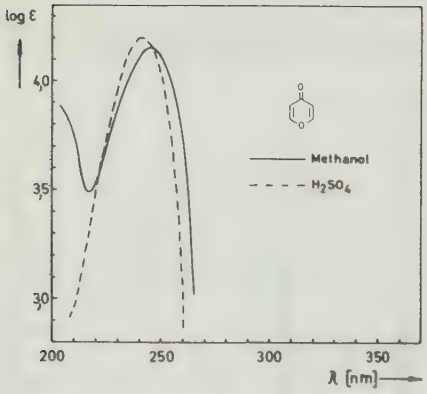
Abb. 37a,b: NMR-Spektren von 95 b in a) $CDCl_3$ b) CF_3COOH

Die Bildung eines Pyryliumsalzes sollte auch durch Vergleich der in Dioxan und in konz. Schwefelsäure gemessenen UV-Spektren von **95b** erkennbar sein, da die Maxima von 4-Pyronen sowie Pyranyliden-Verbindungen in saurer Lösung häufig hypsochrom verschoben werden[83].

Während z.B. die UV-Spektren von 4-Pyron (**96**; R = H) und Chelidonsäurediäthylester (**96**; R = $COOC_2H_5$) in Methanol ein langwelliges Maximum bei 246 bzw. 270 nm zeigen, erfolgt in Schwefelsäure eine hypsochrome Verschiebung um 8 bzw. 7 nm (Abb. 38a,b).



96



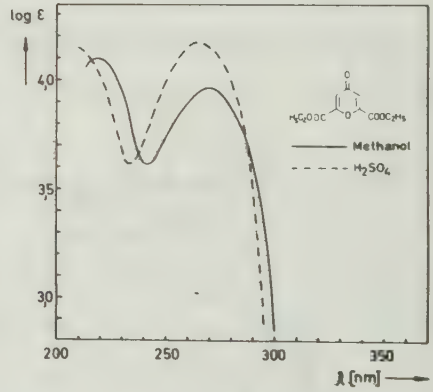
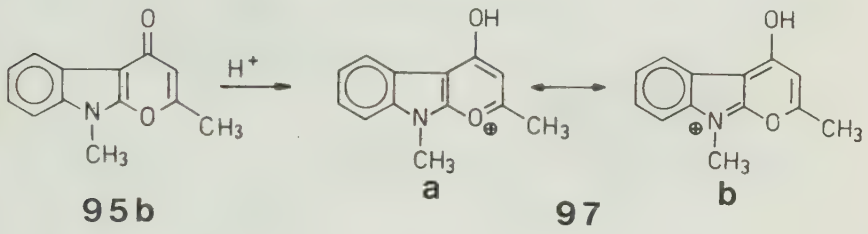


Abb. 38a,b: UV-Spektren von 4-Pyron und Chelidonsäurediäthylester in Methanol und in konz. Schwefelsäure

Das UV-Spektrum von **95b** in konz. Schwefelsäure (Abb. 39)

zeigt nun eine bathochrome Verschiebung (λ_{max} 284 → 328 nm), die durch das Ausbilden eines Indoleniniumsalzes (**97 b**) erklärbar ist. Die Pyrylium-Struktur **97a** kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da bei einigen 4-Pyronderivaten in saurer Lösung auch eine bathochrome Verschiebung des Maximums beobachtet wurde[84,85].



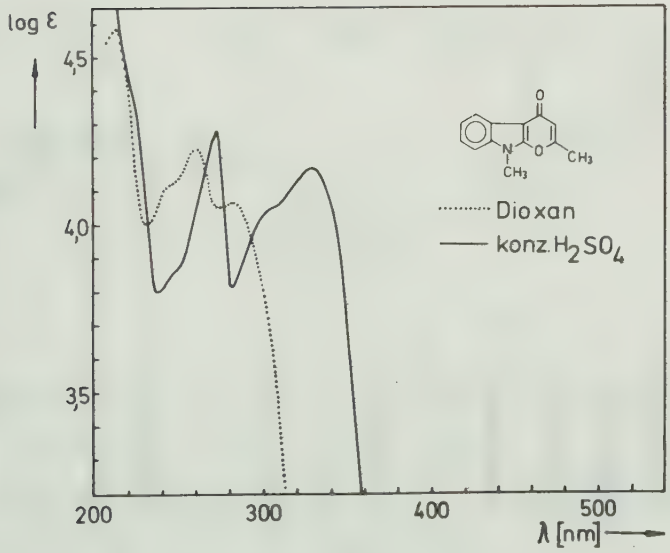
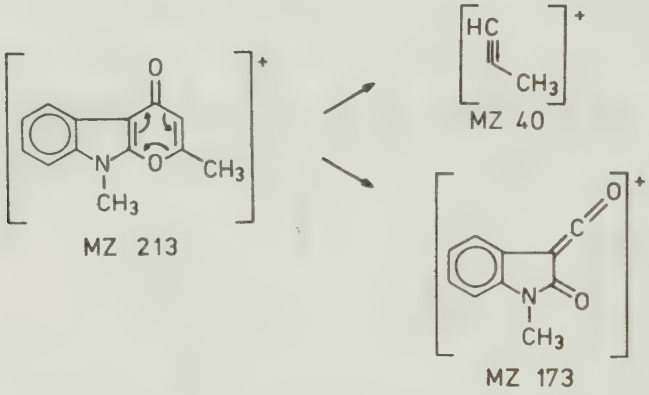


Abb. 39: UV-Spektren von 95 b in Dioxan und in konz. Schwefelsäure

Das Massenspektrum von **95 b** (Abb. 40) zeigt in Übereinstimmung mit dem berechneten Molekulargewicht den Molekülion-Peak bei m/e 213. Entsprechend der für Benzopyrone charakteristischen Abbaureaktion[86], zerfällt dieses in die Schlüsselbruchstücke mit der Massenzahl 173 und 40 (Dienzerfall).



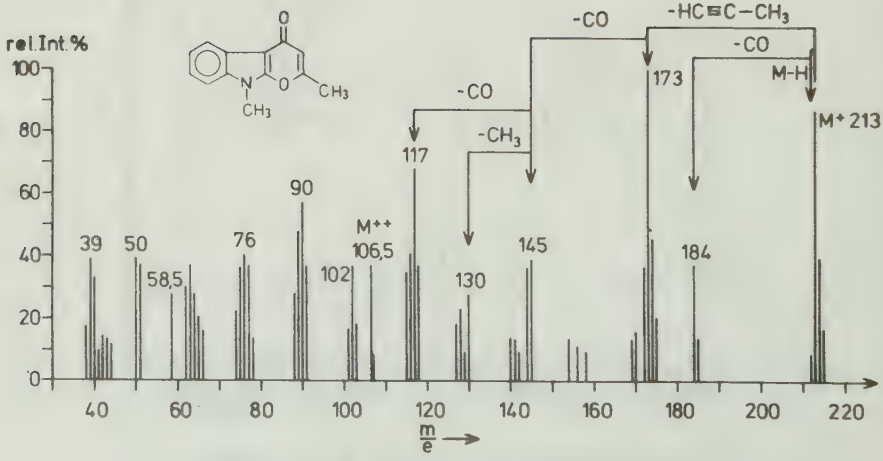
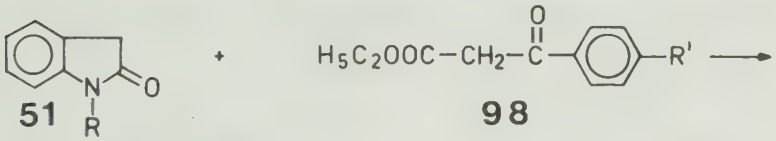
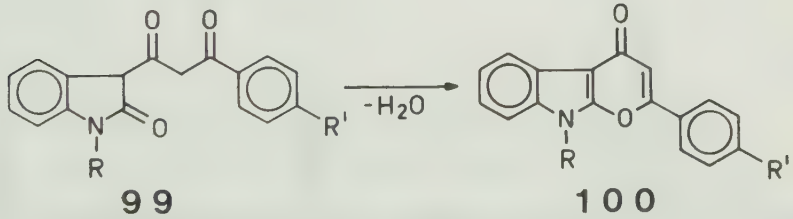


Abb. 40: Massenspektrum von 95 b

7.3. Darstellung von 2-Phenyl-4-pyrono[2,3-b]indol-Derivaten

Nach dem unter 7.2. beschriebenen Verfahren sollten durch Variation des β-Ketocarbonsäureesters weitere 4-Pyrono[2,3-b]indol-Derivate hergestellt werden. Die Oxindole **51 a,b** setzte ich mit Benzoylessigester (**98**; R' = H) bzw. 4-Methoxybenzoylessigester (**98**; R' = OCH_3) in guten Ausbeuten zu den 3-Benzoylacetyl-oxindol-Derivaten **99 a–c** um, die sich zu den Verbindungen **100 a–c** cyclisieren ließen.





99, 100	R	R'
a	H	H
b	CH_3	H
c	CH_3	OCH_3

100 b konnte auch durch Methylierung von **100 a** mit Methyljodid/Natriumäthylat hergestellt werden.

Die IR-Spektren von **100 a–c** zeigen übereinstimmend im Bereich zwischen 1620 und 1600 cm^{-1} die Pyron-Carbonylabsorption. Das Spektrum von **100 a** weist außerdem bei 3070 -

3020 cm^{-1} eine breite NH-Bande auf.

Im NMR-Spektrum von **100 c** (Abb. 41) treten Singuletts bei 3,7 ppm (NCH_3), 3,83 ppm (OCH_3) und 6,58 ppm (C-3-Proton) auf. Im Aromatenbereich ist deutlich das AA'-BB'-System des p-Methoxyphenylrestes erkennbar. Die Protonen H_3 und H_5 erscheinen bei 6,94 ppm, H_2 und H_6 bei 7,68 ppm (J = 9 Hz). Die Verschiebung von H_3 und H_5 zu höherem Feld läßt sich durch den Einfluß der o-ständigen Methoxylgruppe erklären.

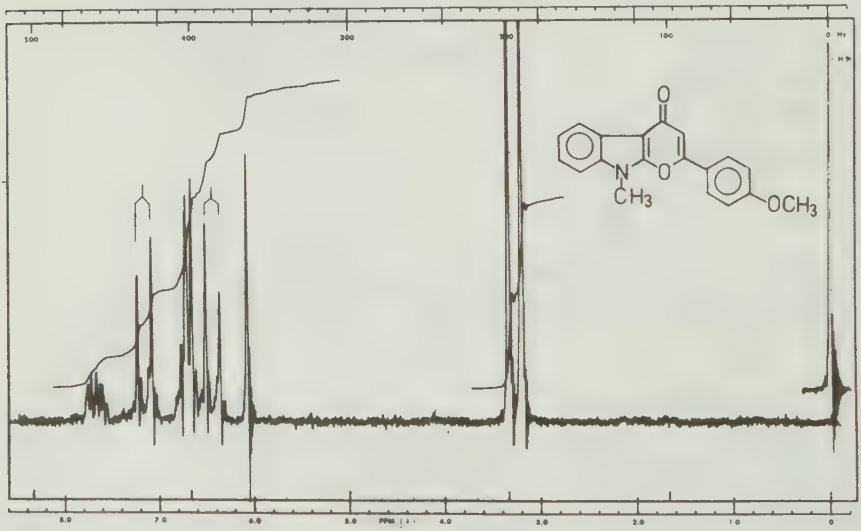
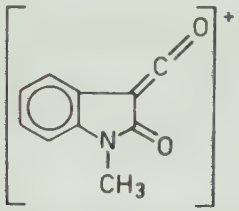


Abb. 41: NMR-Spektrum von 100 c in $CDCl_3$
(Reg. Ber. um 30 Hz versch.)

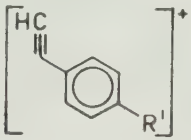
Im NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von **100b** werden die Methylprotonen bei 3,71 ppm, das C-3-Proton bei 6,63 ppm und die aromatischen Protonen bei 7,08-7,93 ppm (8 H) und 8,03-8,33 ppm (C-5-Proton) registriert. Die in Trifluoressigsäure aufgenommenen NMR-Spektren von **100 b,c** zeigen die zu erwartenden paramagnetischen

Signalverschiebungen: Das C-3-Proton ist nun im Aromaten-Multiplett enthalten, das Singulett der N-Methylprotonen wird übereinstimmend bei 4,2 ppm angezeigt.

Einen weiteren Strukturbeweis für **100 b,c** liefern die Massenspektren, die neben einer CO-Eliminierung, eine Fragmentierung in der Art eines Dienzerfalles unter Bildung folgender Bruchstücke zeigen:



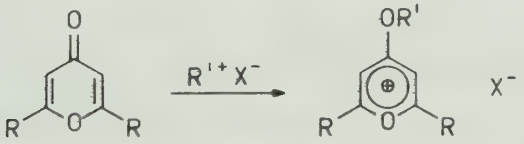
MZ 173



MZ 102 (R^1 = H)
MZ 132 (R^1 = OCH_3)

7.4. Umsetzung von 9-Methyl-4-pyrono[2,3-b]indol mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure

4-Pyrone zeigen ihre basischen Eigenschaften in der Fähigkeit, mit Säuren bzw. Alkylierungsmitteln Pyryliumsalze zu bilden[87].

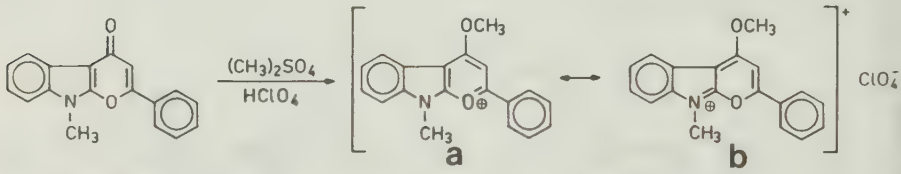


R^1 = H, Alkyl

Mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure lassen sich, wie Baeyer[88]

erstmals gezeigt hat, die gut kristallisierenden 4-Methoxy-pyrylium-perchlorate gewinnen.

In analoger Weise habe ich **100 b** in ein gelbes Salz überführt, dessen Analyse mit den für die Formen **101 a** bzw. **b** berechneten Werten übereinstimmte.



100 b **101**

Im IR-Spektrum wird die Umsetzung durch die breite Absorptionsbande des Perchlorat-Ions bei 1090-1070 cm^{-1} angezeigt[89]. Den Beweis für die O-Methylierung liefert das in DMSO aufgenommene NMR-Spektrum, das dem in CF_3COOH gemessenen Spektrum

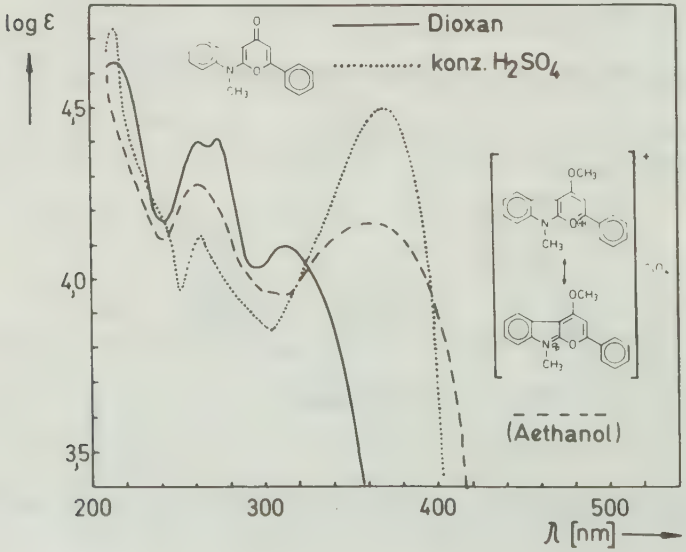


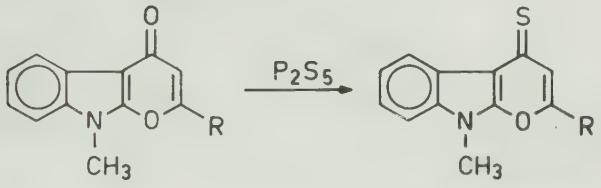
Abb. 42: UV-Spektren von 100 b und 101

von **100 b** - bis auf das zusätzliche Singulett der Methoxylgruppe bei 4,6 ppm - entspricht. Die N-Methylgruppe erscheint bei 4,13 ppm, das C-3-Proton im Aromatenbereich bei 8,23 ppm.

Auch das UV-Spektrum von **101** in Äthanol ist im Kurvenverlauf und in der Lage der Maxima mit dem Spektrum von **100 b** in konz. Schwefelsäure vergleichbar (Abb. 42).

7.5. Umsetzung von 4-Pyrono[2,3-b]indolen mit Phosphorpentasulfid

In guter Übereinstimmung mit der 4-Pyron-Struktur steht auch die Umsetzung von **95 b** und **100 b** mit Phosphorpentasulfid, bei der die 4-Thiopyrono[2,3-b]indole **102 a,b** erhalten wurden.



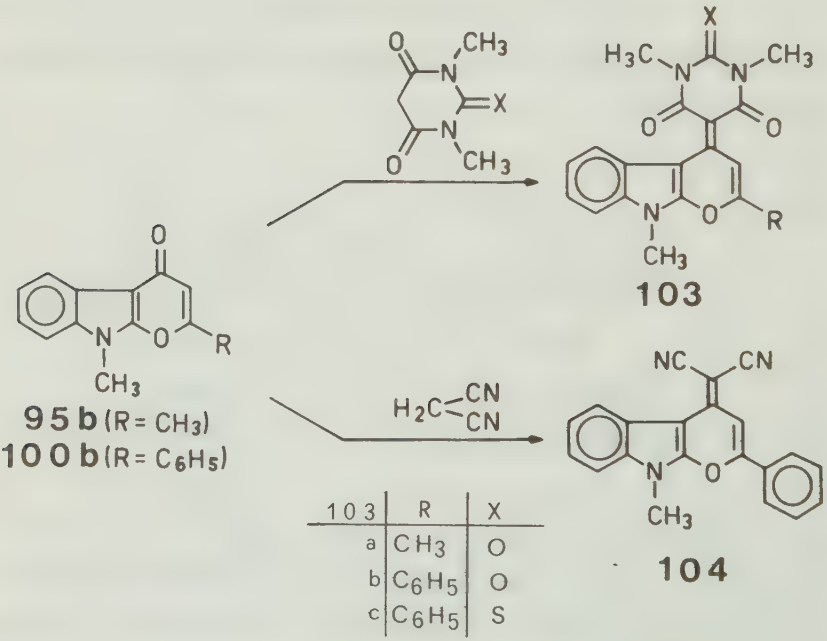
95 b (R = CH_3)
100 b (R = C_6H_5)

102
a) R = CH_3 b) R = C_6H_5

Der O-S-Austausch läßt sich durch die spektroskopischen Untersuchungen belegen. Den IR-Spektren von **102 a,b** fehlt die Carbonylabsorption, die UV-Spektren zeichnen sich wiederum durch die bathochrome 4-Pyron-Carbonyl → Thiocarbonyl-Verschiebung (**102a:** 284 → 367 nm; **102b:** 312 → 386 nm) aus.

7.6. Kondensation von 4-Pyrono[2,3-b]indolen mit aciden Methylenverbindungen

Im Gegensatz zum Chromono[2,3-b]indol **48b** (vgl. S. 34) ließen sich die 4-Pyrono[2,3-b]indole **95b** und **100b** mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig zu den 4-[2,4,6-Trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)]-pyrano[2,3-b]indolen **103a,b** kondensieren. In gleicher Weise habe ich **100b** auch mit N,N'-Dimethylthiobarbitursäure zu **103c** und mit Malodinitril zu **104** umgesetzt.



103	R	X
a	CH_3	O
b	C_6H_5	O
c	C_6H_5	S

Erwartungsgemäß ist in den IR-Spektren von **103a-c** die Pyron-Carbonylabsorption durch die Carbonylbanden der Barbi-

tursäure ersetzt. In den Spektren von **103a,b** treten diese bei etwa 1690 und 1610 cm^{-1} auf. Im Spektrum von **103c** ist neben der Carbonylbande um 1600 cm^{-1} eine starke Absorption bei 1085 cm^{-1} erkennbar, die der C=S-Schwingung der Thiobarbitursäure entspricht[90].

In Übereinstimmung mit der Struktur zeigt das IR-Spektrum von **104** bei 2200 cm^{-1} eine aufgespaltene Nitrilbande.

Die NMR-Spektren von **103a-c** wurden wegen der schlechten Löslichkeit der Verbindungen in Trifluoressigsäure aufgenommen. Im Spektrum von **103a,b** erscheinen die sechs Methylprotonen der Barbitursäure bei 3,7 ppm, die Indol-Methylgruppe bei 4,12 bzw. 4,22 ppm.

Der Austausch des Sauerstoffs durch Schwefel in 2-Stellung der Barbitursäure (**103c**) verursacht paramagnetische Signalverschiebungen. Die Methylprotonen der Thiobarbitursäure werden nun bei 4,06 ppm, die Indol-Methylgruppe bei 4,28 ppm registriert. Übereinstimmend ist in allen drei Spektren das Signal des C-3-Protons im Multiplett der aromatischen Protonen enthalten.

Die UV-Spektren der Kondensationsprodukte **103a-c** und **104** (Abb. 43) lassen sich in der Lage der Hauptmaxima mit denen der entsprechenden Chromenyliden-barbitursäuren und mit dem Spektrum des Flavenyliden-malodinitrils vergleichen[71]. Die Lage der Maxima ist sowohl von der Art der eingesetzten aciden Methylenverbindung als auch vom Substituenten in 2-Stellung abhängig. In der Reihenfolge Malodinitril (λ_{max} 400 nm), N,N'-Dimethylbarbitursäure (λ_{max} 443 nm), N,N'-Dimethyl-2-thiobarbitursäure (λ_{max} 460 nm) verschiebt sich das Maximum

zum Sichtbaren. Das Hauptmaximum der 2-Methyl-Verbindung **103a** ist gegenüber dem der 2-Phenyl-Verbindung **103b** um 13 nm hypsochrom verschoben.

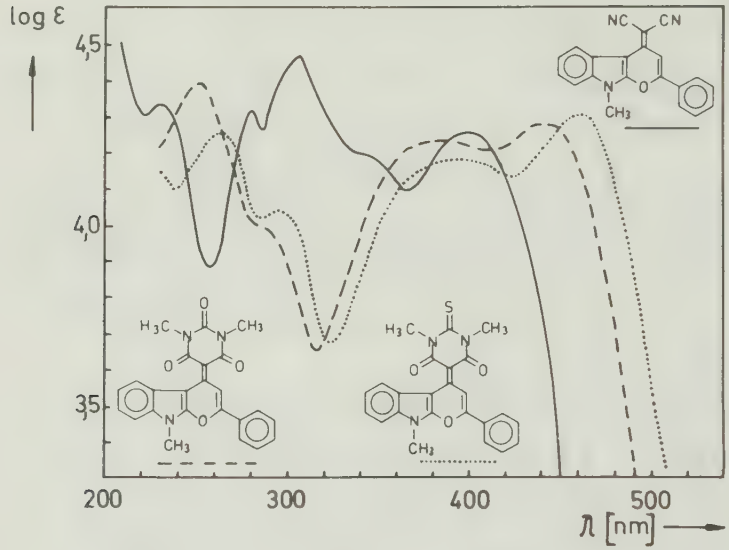


Abb. 43: UV-Spektren von 103 b, c (Eisessig) u. 104 (Dioxan)

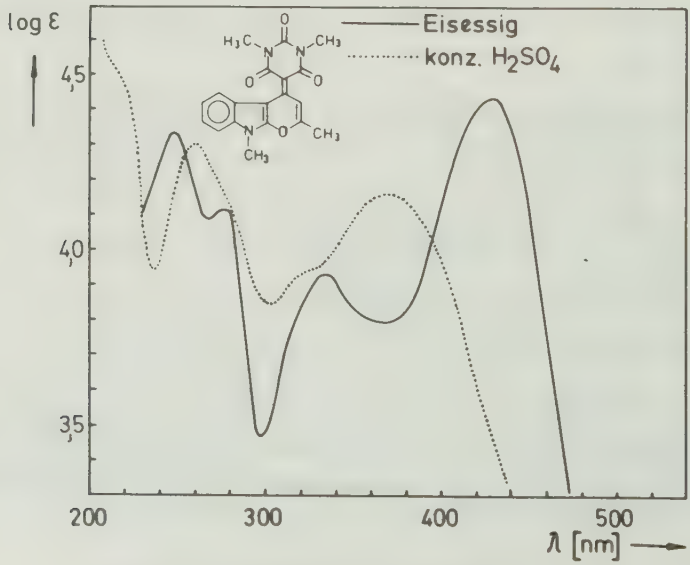


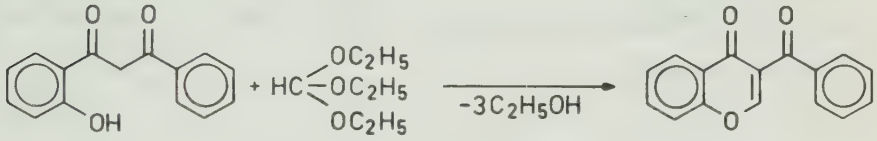
Abb. 44: UV-Spektren von 103 a

Bei Messung des UV-Spektrums von **103a** in konz. Schwefelsäure (Abb. 44) wird die für Pyranyliden-Verbindungen charakteristische hypsochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima festgestellt[83,91]. Dagegen stimmen die UV-Spektren von **103b**, in Essigsäure und in konz. Schwefelsäure gemessen, in der Lage der Hauptmaxima annähernd überein.

7.7. 3-Benzoyl-9-methyl-4-pyrono[2,3-b]indol

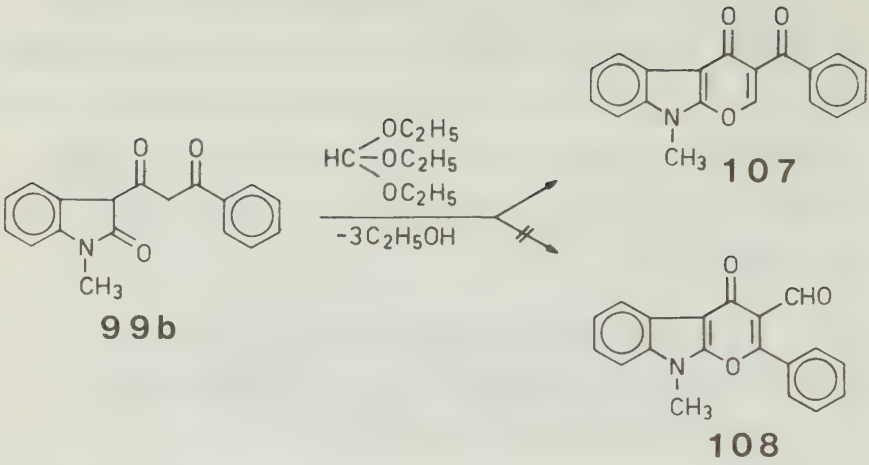
7.7.1. Umsetzung von N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol mit Orthoameisensäuretriäthylester

3-Benzoylchromon (**106**) läßt sich nach der Claisenschen Methode[92] durch Erhitzen von 2-Hydroxy-ω-benzoyl-acetophenon (**105**) mit Orthoameisensäuretriäthylester in Acetanhydrid darstellen[93].



105 **106**

Bei der analogen Umsetzung von N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol (**99b**) erhielt ich das erwartete 3-Benzoyl-4-pyrono[2,3-b]indol **107**. Die Bildung der isomeren 3-Formyl-Verbindung **108** läßt sich aufgrund der spektroskopischen Untersuchungsergebnisse ausschließen.



Im IR-Spektrum von **107** (Abb. 45) tritt bei 1615 cm^{-1} die Pyron-Carbonylabsorption auf, eine weitere Carbonylbande bei 1650 cm^{-1} entspricht der Benzoylgruppe.

Das NMR-Spektrum ($CDCl_3$) zeigt außer dem Singulett der N-Methylgruppe bei 3,83 ppm nur Signale im Aromatenbereich. Ein für Formel **108** zu erwartendes Signal eines Aldehyd-Protons tritt nicht auf.

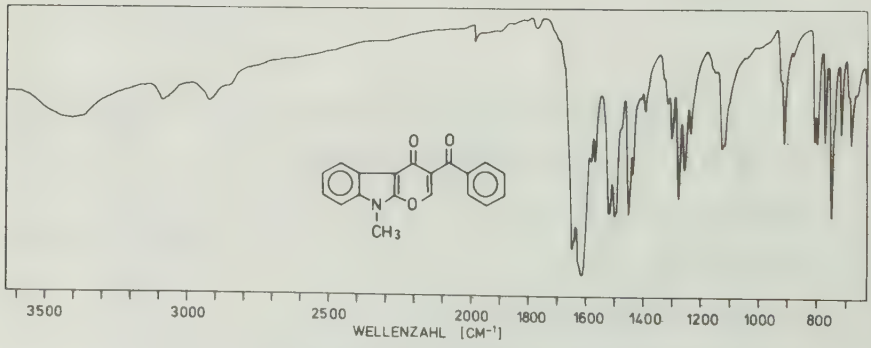
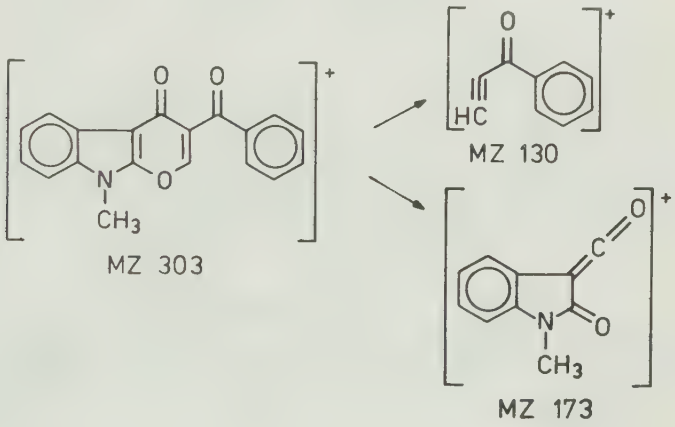


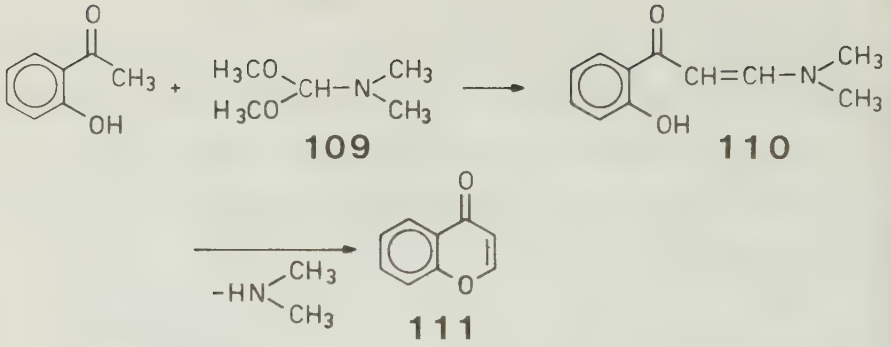
Abb. 45: IR-Spektrum von 107 (in KBr)

Einen weiteren Strukturbeweis für **107** liefert das Massenspektrum. Bei m/e 303 wird das Molekülion registriert. Durch CO-Eliminierung entsteht das Fragment bei m/e 275. Außerdem ist für das Molekülion ein Dienzerfall erkennbar. Das Benzoylion bei m/e 105 kann durch Fragmentierung des Ions mit der Massenzahl 130 entstehen.



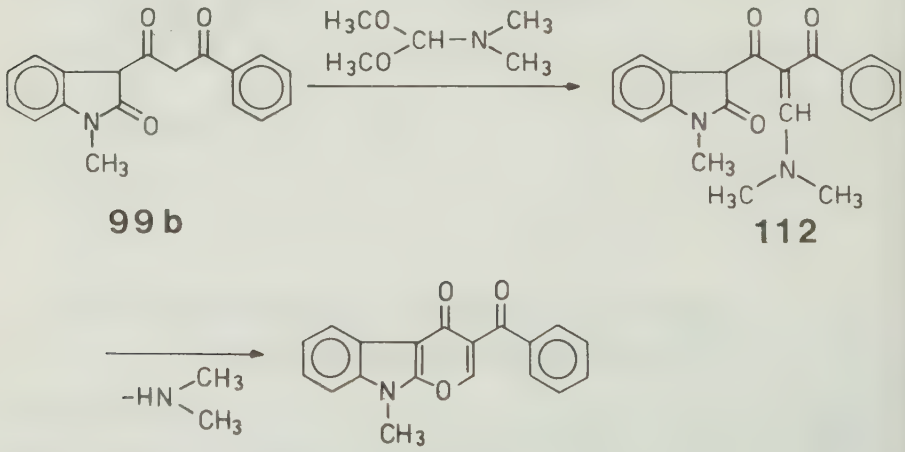
7.7.2. Umsetzung von N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol mit Dimethylformamid-dimethylacetal

CH-acide Verbindungen lassen sich mit Dimethylformamid-acetalen zu Dimethylaminomethylen-Verbindungen kondensieren[94]. Der Dimethylaminomethylen-Rest kann in seiner Reaktivität einer Formylgruppe entsprechen. So entsteht bei der Umsetzung von o-Hydroxyacetophenon mit Dimethylformamid-dimethylacetal (**109**) die Dimethylaminomethylen-Verbindung **110**, die in Gegenwart von Säure zum Chromon (**111**) cyclisiert[95].



109 110 111

In analoger Weise sollte **99b** mit **109** zur Dimethylaminomethylen-Verbindung **112** umgesetzt und zum 3-Benzoyl-4-pyrono[2,3-b]indol **107** cyclisiert werden.

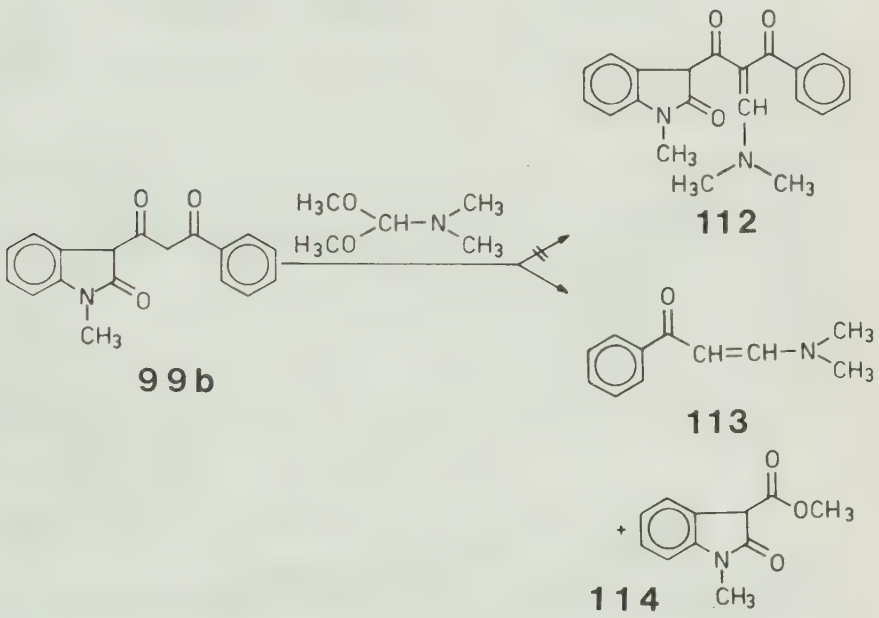


99b 112 107

Bei dieser Reaktion erhielt ich eine gelbliche Verbindung, deren Analyse und Spektren nicht auf das erwartete Enamin **112** zutrafen. Die Verbindung konnte ich als ω-Dimethylaminomethylen-acetophenon (**113**) identifizieren, das auch aus Aceto-

phenon und Dimethylformamid-diäthylacetal hergestellt werden kann[94].

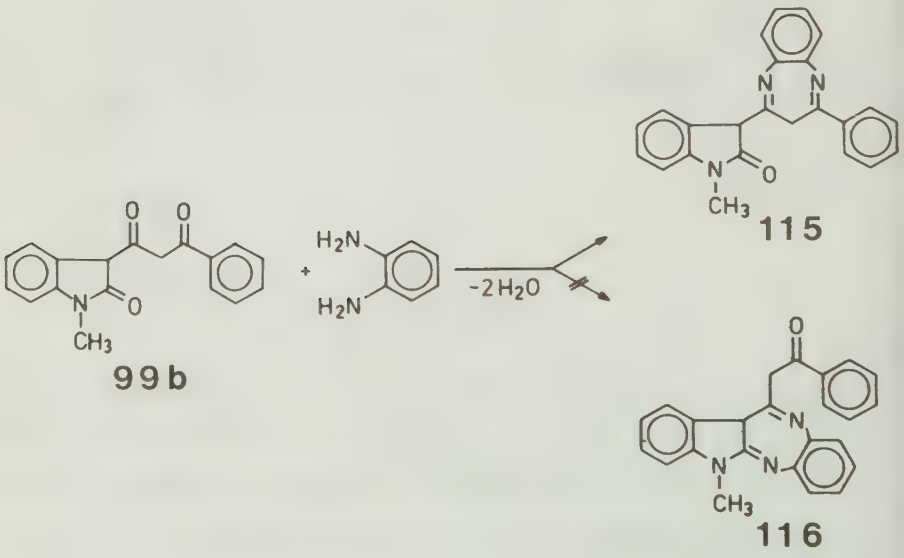
Offensichtlich tritt in Gegenwart des basischen Reagenzes eine Spaltung der β-Dicarbonylseitenkette ein, so daß außer **113** auch der Oxindol-3-carbonsäuremethylester (**114**) entstehen sollte.



Tatsächlich ließ sich **114** aus dem Reaktionsgemisch mit Natriumcarbonat-Lösung ausschütteln, die Identität dieser Verbindung wurde durch Synthese (aus N-Methyloxindol und Kohlensäuredimethylester; vgl. exp. Teil) bewiesen.

7.8. Umsetzung von N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol mit o-Phenylendiamin

1,5-Benzodiazepine können durch Kondensation von 1,3-Diketonen mit o-Phenylendiamin erhalten werden[96]. Die Umsetzung äquimolarer Mengen **99b** und o-Phenylendiamin in siedendem Methanol lieferte ein gelbes Reaktionsprodukt, dessen Analyse auf die Benzodiazepin-Derivate **115** und **116** paßte. Die gleiche Verbindung ließ sich auch durch Erhitzen von **99b** und o-Phenylendiamin im Ölbad bei 120° gewinnen. Erwartungsgemäß erfolgte die Kondensation an den reaktionsfähigen Carbonylgruppen der Oxindol-Seitenkette, wie durch die spektroskopischen Untersuchungen belegt werden kann.



Aus der Literatur ist bekannt, daß 1,5-Benzodiazepine hauptsächlich in der Diimin-Form vorliegen[97]. Aufgrund des IR- und

NMR-Spektrums muß auch für **115** die Diimin-Form angenommen werden.

Das IR-Spektrum (Abb. 46) weist im NH/OH-Gebiet keine Absorption auf. Im Carbonylbereich erscheinen Banden bei 1635 und 1610 cm^{-1}, die der Lactamcarbonylgruppe sowie C=N-Schwingungen zuzuordnen sind. Eine für die Struktur **116** bei 1700-1680 cm^{-1} zu erwartende Carbonylbande[98] tritt nicht auf.

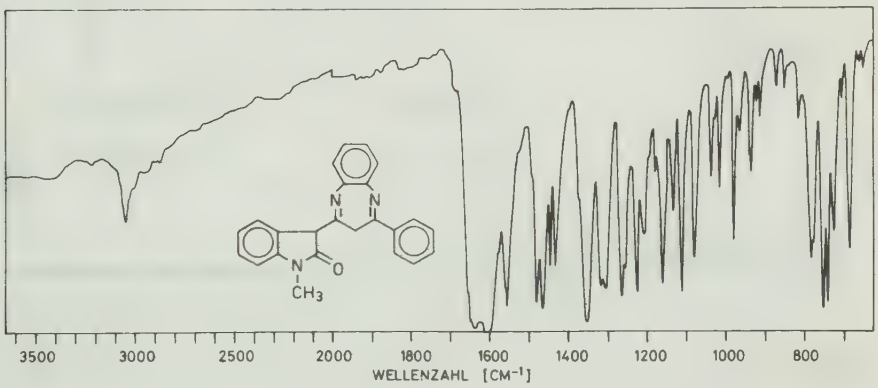
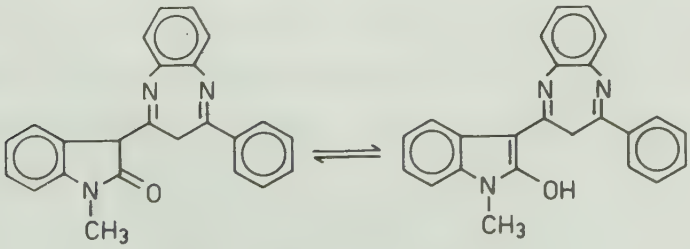


Abb. 46: IR-Spektrum von 115 (in KBr)

Das NMR-Spektrum (Abb. 47) zeigt, daß **115** in Chloroform vollständig enolisiert ist.



Bei 3,36 ppm erscheint das Signal der N-Methylgruppe, bei 4,1 ppm werden die Methylenprotonen des 7-Ringes wiedergegeben. Außer dem 13 aromatischen Protonen entsprechenden Multiplett zwischen 6,8 und 8,2 ppm wird bei 12,6 ppm das Enol-Proton (mit D_2O austauschbar) registriert.

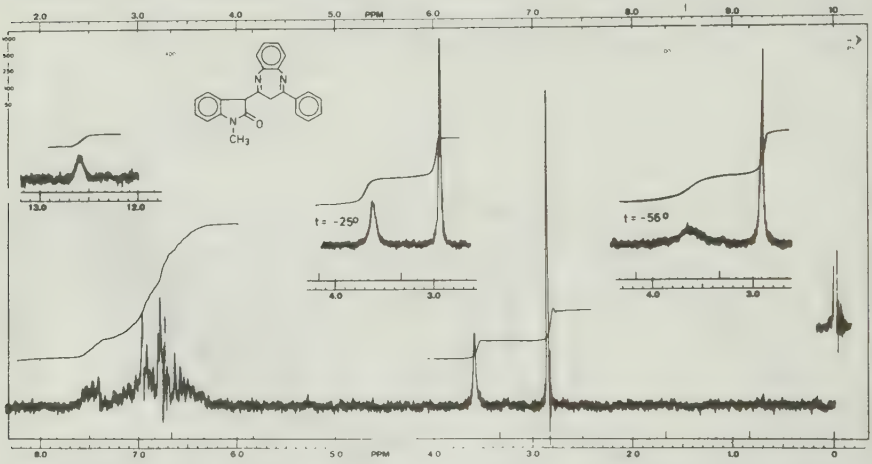
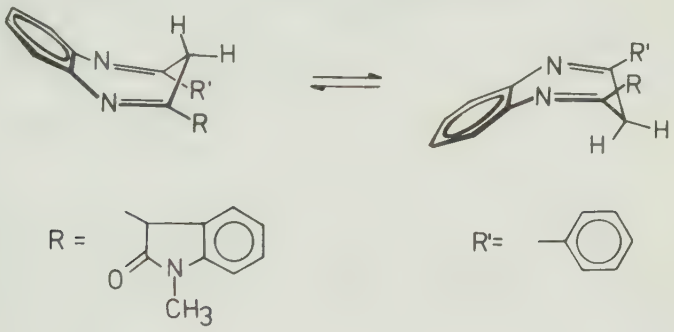


Abb. 47: NMR-Spektrum von 115 in $CDCl_3$ (Reg. Ber. um 30 Hz verschoben, Offsett: 300 Hz);
Tieftemperaturmessung der Methylen- u. Methylprotonen

Mit Hilfe eines Dreiding-Modelles läßt sich beweisen, daß **115** eine nicht planare Struktur besitzt, in der die beiden Protonen der Methylengruppe nicht äquivalent sind. Da das bei 37° gemessene Spektrum für die Methylenprotonen ein scharfes Singulett zeigt, muß das Umklappen des 7-Ringes bei dieser Temperatur offensichtlich sehr schnell erfolgen. Bei Erniedrigung der Temperatur auf -56° verbreitert sich das Methylensignal sehr stark, während sich die Linienbreiten der übrigen Absorptionen nur wenig verändern; eine Aufspaltung zu einem

AB-Spektrum wird jedoch nicht beobachtet. Somit erfolgt auch bei dieser Temperatur die Wanneninversion noch hinreichend schnell.



Das UV-Spektrum (Abb. 48) weist Maxima bei 266 und 371 nm auf. Nach Zugabe von zwei Tropfen verdünnter Salzsäure verändert sich der Kurvenverlauf infolge von Salzbildung, es wird eine für 1,5-Benzodiazepin-Derivate charakteristische Absorption im Langwelligen beobachtet [99,100].

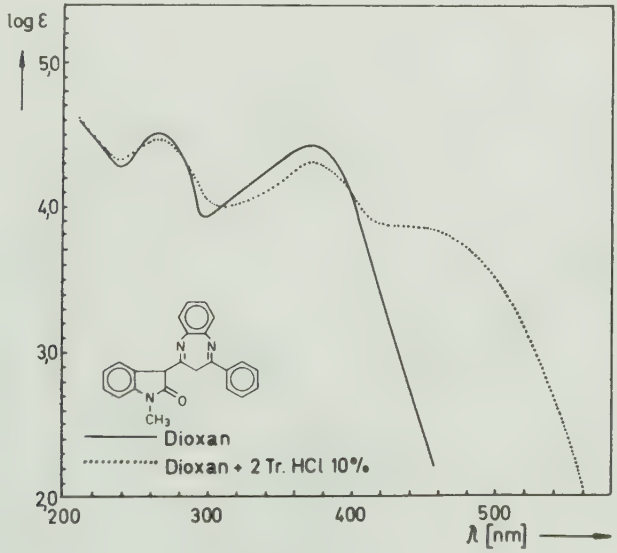
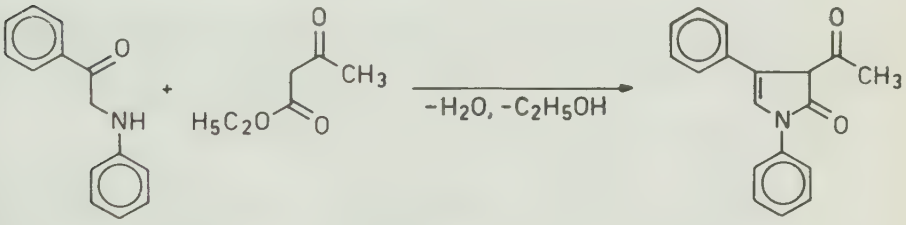


Abb. 48: UV-Spektren von 115

In Übereinstimmung mit der Strukturformel **115** steht auch das Massenspektrum. Bei m/e 365 wird das Molekülion angezeigt. Für die Struktur **116** wäre die Abspaltung der Benzoylgruppe zu erwarten, entsprechende Fragmente treten jedoch nicht auf.

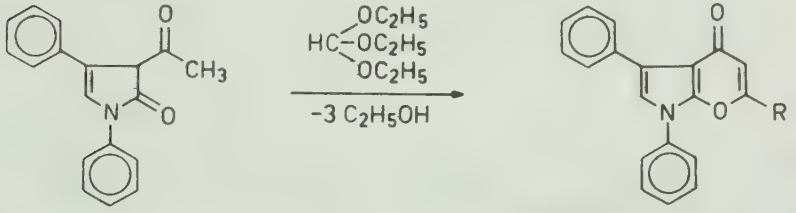
8. 4-Pyrono[2,3-b]pyrrole

Als eine geeignete Ausgangssubstanz zur Synthese von 4-Pyrono[2,3-b]pyrrol-Derivaten (**118**) erschien mir das 1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolon-(5) (**117**), das in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Phenacylanilin mit Acetessigester hergestellt werden kann[101].

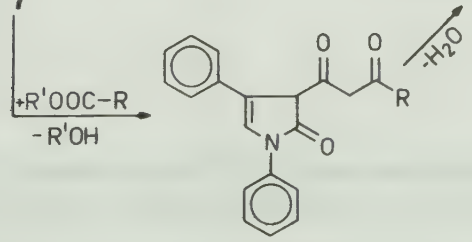


117

117 sollte einerseits mit Orthoameisensäuretriäthylester zu **118** (R = H), andererseits mit Carbonsäureestern zu den cyclisierbaren Verbindungen **119** kondensiert werden.



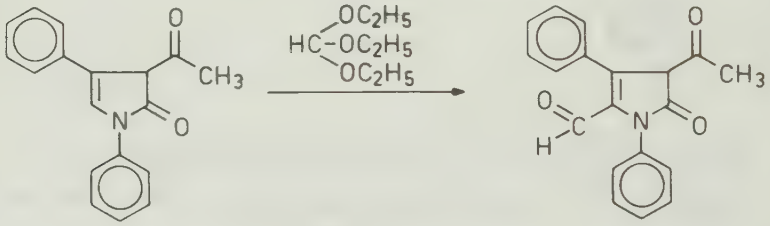
117 **118**



119

8.1. Umsetzung von 1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolon-(5) mit Orthoameisensäuretriäthylester

117 wurde mit Orthoameisensäuretriäthylester in Acetanhydrid erhitzt und nach dem Erkalten in Eiswasser gegeben. Aus dem bräunlichen Rohprodukt ließ sich eine gelbe Verbindung gewinnen, deren Analyse und Massenspektrum den Ersatz eines Wasserstoffatoms der Ausgangsverbindung durch die Formylgruppe anzeigte. Wie die NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, erfolgte die Substitution nicht, wie erwartet an der Methylgruppe, sondern am Pyrrolonring unter Bildung von **120**.



117 **120**

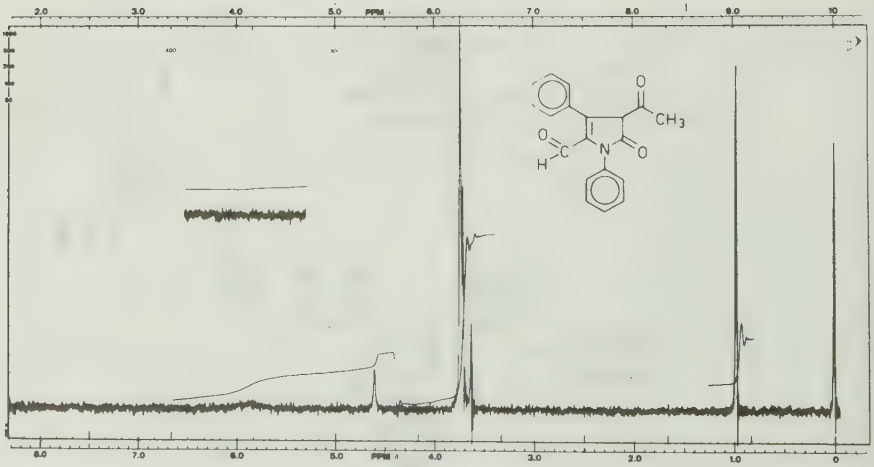
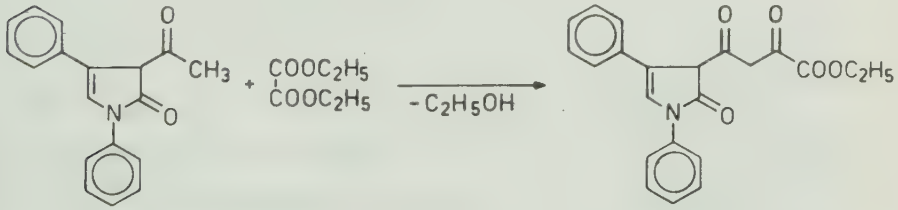


Abb. 49: NMR-Spektrum von 120 in $CDCl_3$ (Reg. Ber. 1000)

Das NMR-Spektrum (Abb. 49) spricht für eine vollständige Enolisierung von **120** in Chloroform. Bei 1,96 ppm tritt das Singulett der Methylgruppe auf. Anstelle des C-2-Proton-Signals der Ausgangssubstanz bei 6,5 ppm erscheint bei 9,2 ppm das des Aldehyd-Protons. Das enolische Proton (mit D_2O austauschbar) wird durch ein leichtes Anheben der Grundlinie zwischen 11,2 und 12,2 ppm angezeigt.

8.2. Darstellung von 1,3-Diphenyl-4-(3-carbäthoxy-3-oxo-propionyl)-pyrrolon-(5)

Versuche, **117** mit Ameisensäureester bzw. Essigester zu kondensieren, gelangen trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen nicht, in jedem Fall erhielt ich die unveränderte Ausgangssubstanz zurück. Bei der Umsetzung mit Oxalester hingegen färbte sich die Reaktionslösung rot, nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnte ich in etwa 25%iger Ausbeute eine rötlichgelbe Verbindung isolieren, die frei von Ausgangssubstanz war. Die Elementaranalysen stimmten mit den für Formel **121** berechneten Werten überein.

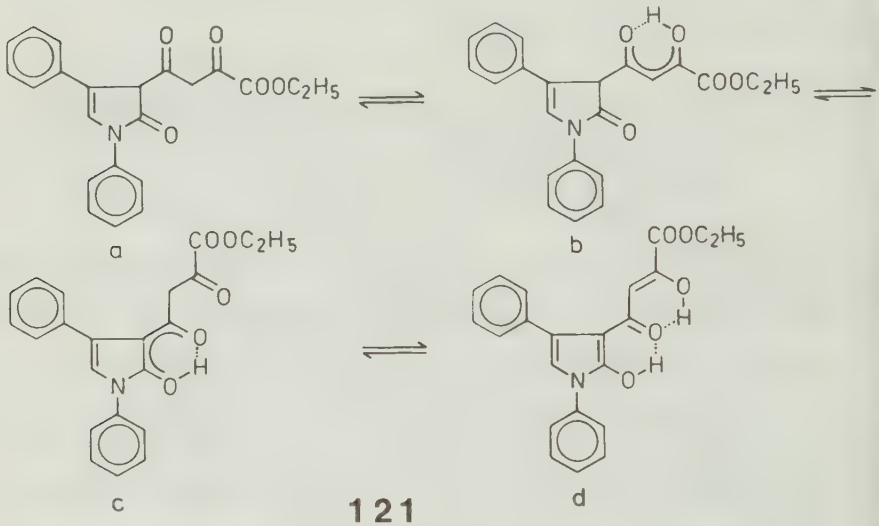


117 **121**

Im IR-Spektrum treten im Carbonylbereich Banden bei 1710, 1685 und 1660 cm^{-1} auf. Die Bande bei 1710 cm^{-1} kann der Ester-

Carbonylgruppe zugeordnet werden.

Das NMR-Spektrum (Abb. 50) zeigt, daß **121** in Chloroform zumindest teilweise enolisiert ist, wobei ein Gleichgewicht zwischen mehreren tautomeren Formen möglich ist. Eine Entscheidung, welche der Formen vorliegt, läßt das Spektrum nicht zu.



121

Die Protonen der Carbäthoxylgruppe geben zwei Tripletts bei 1,22 (a) und 1,37 ppm (b) und zwei Quadrupletts bei 4,2 (c) und 4,37 ppm (d). Bei 4,74 ppm (e) erscheint ein Methylenprotonen-Signal, dessen Integral weniger als zwei Protonen anzeigt. Das Pyrrolon-C-2-Proton wird durch zwei Singuletts bei 6,25 (f) und 6,48 ppm (g) wiedergegeben, das bei tieferem Feld auftretende Signal dürfte der Hydroxypyrrol-Form **121c** bzw. **d** zuzuordnen sein. Außer dem Multiplett der aromatischen Protonen bei 7,2-7,9 ppm (h), in dem auch das Signal eines Methinprotons der Formulierung **121b** bzw. **d** enthalten sein

müßte, wird bei 12,2-13,4 ppm (i) ein flaches Enol-Protonen-Signal (mit D_2O austauschbar) registriert, dessen Integral etwa einem Proton entspricht.

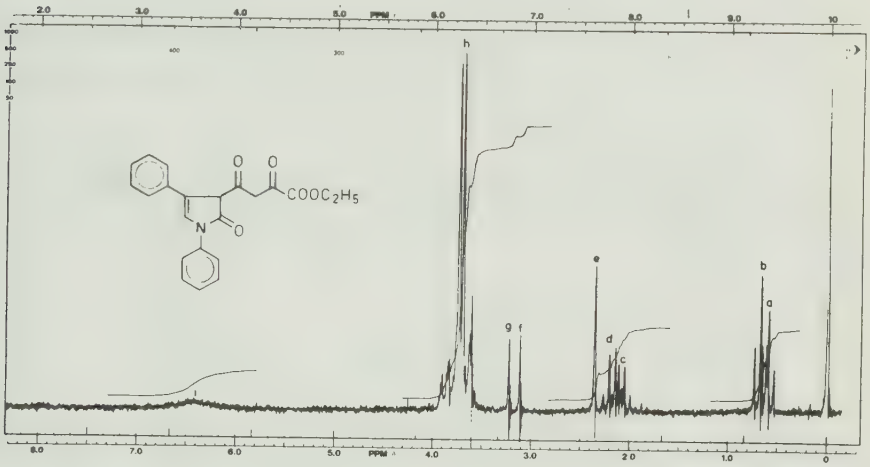
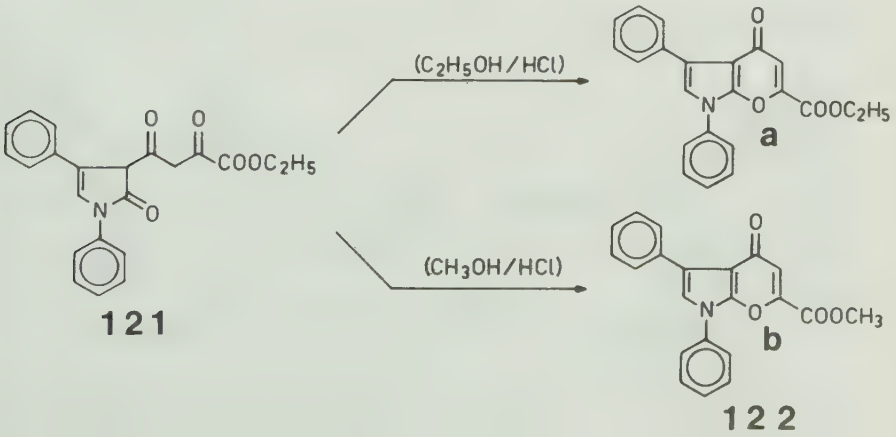


Abb. 50: NMR-Spektrum von 121 in $CDCl_3$ (Reg. Ber. 1000)

8.3. Cyclisierung von 1,3-Diphenyl-4-(3-carbäthoxy-3-oxo-propionyl)-pyrrolon-(5) zu 4-Pyrono[2,3-b]pyrrol-Derivaten

121 cyclisierte beim Erhitzen in chlorwasserstoffgesättigtem Äthanol bzw. Methanol in guten Ausbeuten zu den 4-Pyrono[2,3-b]pyrrolen **122 a,b** .



In den IR-Spektren von **122 a,b** erscheinen Carbonylabsorptionen bei 1720 und 1640 cm^{-1}, die der Ester-Carbonyl- sowie der Pyron-Carbonylgruppe entsprechen.

Die NMR-Spektren von **122 a** (Abb. 51) und **122 b** zeigen außer den Signalen der Estergruppe und dem Multiplett der aromatischen Protonen übereinstimmend für das C-2- und C-5-Proton ein Singulett bei 7,1 ppm.

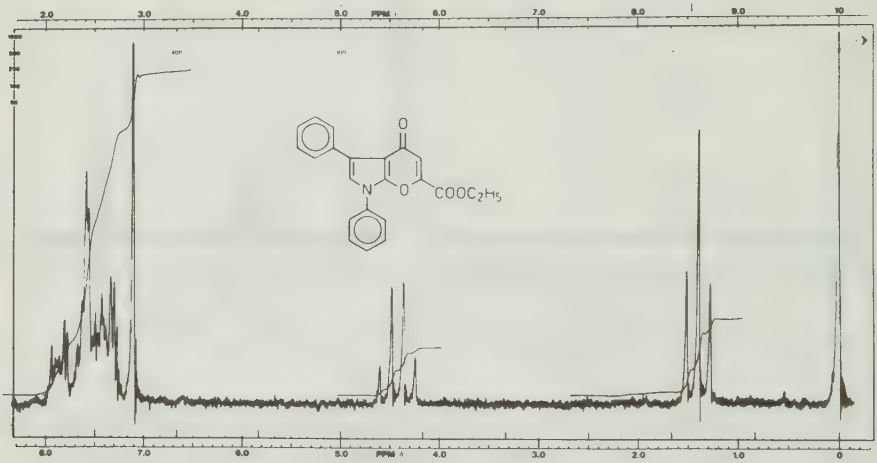
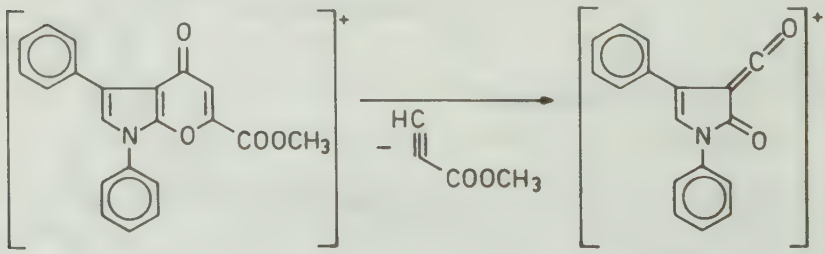


Abb. 51: NMR-Spektrum von 122 a in $CDCl_3$

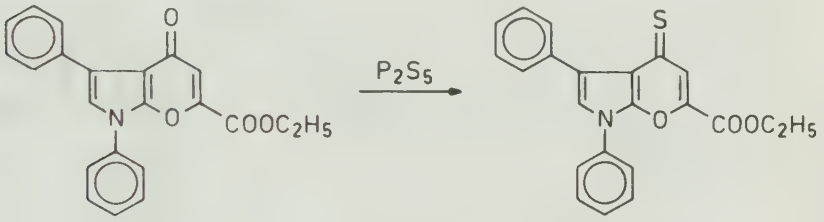
Im Massenspektrum von **122 b** entspricht der Basispeak bei m/e 345 dem Molekülion. Das Bruchstück bei m/e 261 läßt sich zwanglos mit einem Dienzerfall des Molekülions erklären.



MZ 345 MZ 261

8.4. Umsetzung von 1,3-Diphenyl-6-carbäthoxy-4-pyrono[2,3-b] pyrrol mit Phosphorpentasulfid

Erwartungsgemäß konnte durch Erhitzen von **122a** mit Phosphorpentasulfid in Xylol der Pyron-Carbonylsauerstoff durch Schwefel ersetzt werden.



122a **123**

Strukturbeweisend für **123** ist das Fehlen der Pyron-Carbonylabsorption im IR-Spektrum sowie die gegenüber der Ausgangssubstanz beobachtete bathochrome Verschiebung der Maxima im UV-Spektrum (Abb. 52).

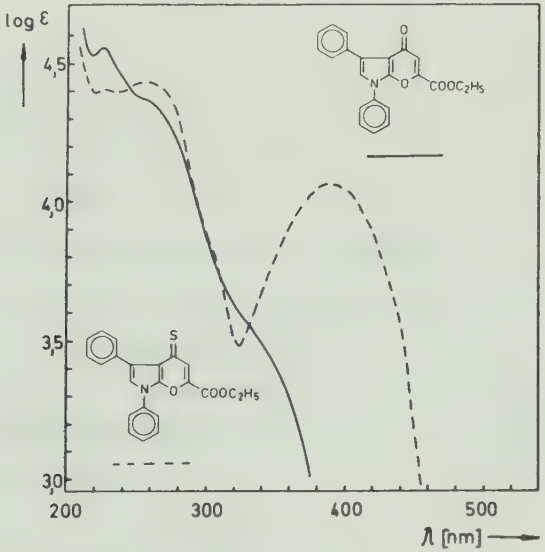
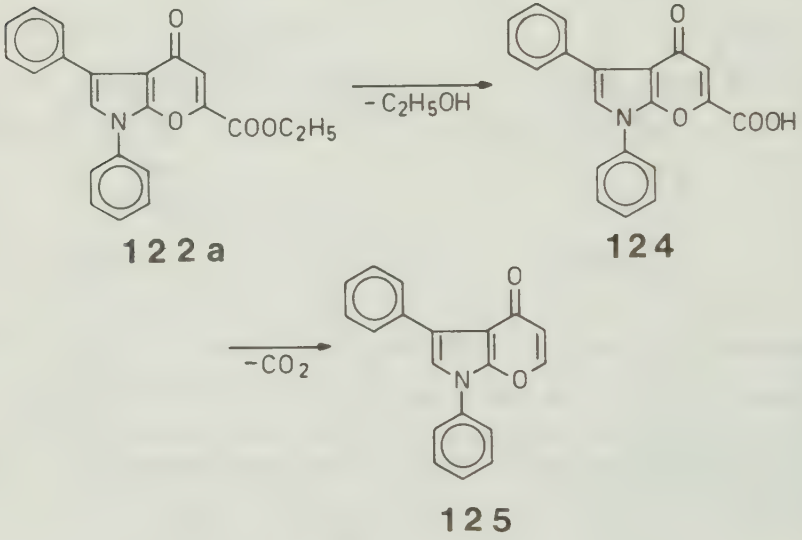


Abb. 52: UV-Spektren von 122 a und 123 (in Dioxan)

8.5. Darstellung von 1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol

In Analogie zur Darstellung von Chromon aus 2-Carbäthoxy-chromon[102] sollte **122a** sauer verseift und decarboxyliert werden.



122a **124** **125**

Durch Erwärmen von **122a** in Eisessig/verd. Schwefelsäure erhielt ich in nahezu quantitativer Ausbeute die Säure **124**. Diese decarboxylierte beim Erhitzen in Chinolin unter Zusatz von Kupferpulver zur farblosen Verbindung **125**.

Im IR-Spektrum von **125** fehlt die im Spektrum von **124** bei 1715 cm^{-1} auftretende Carbonsäure-Carbonylbande, die Pyron-Carbonylbande wird bei 1625 cm^{-1} registriert.

Im UV-Spektrum (Abb. 53) wird die Decarboxylierung durch eine Verschiebung der Absorptionskurve nach kürzeren Wellenlängen hin angezeigt.

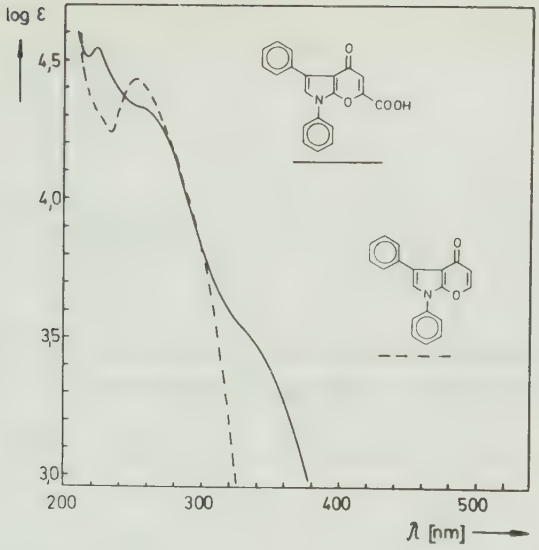


Abb. 53: UV-Spektren von 124 und 125 (in Dioxan)

Das in $CDCl_3$ aufgenommene NMR-Spektrum von **125** (Abb. 54a) zeigt bei 6,27 ppm ein Dublett (J = 6 Hz), das dem C-5-Proton entspricht. Bei 6,98 ppm erscheint das Singulett des C-2-Protons, zwischen 7,2 und 8,0 ppm ein Multiplett, das außer 10 aromatischen Protonen auch das Dublett des C-6-Protons enthält.

Das in Trifluoressigsäure aufgenommene NMR-Spektrum (Abb. 54b) zeigt für die Protonen am C-5- und C-6-Atom Dubletts bei 7,32 und 8,4 ppm (J = 5,5 Hz). Das C-2-Proton tritt zusammen mit den aromatischen Protonen bei 7,44-7,8 ppm auf. Die paramagnetischen Signalverschiebungen lassen auf eine Salzbildung schließen.

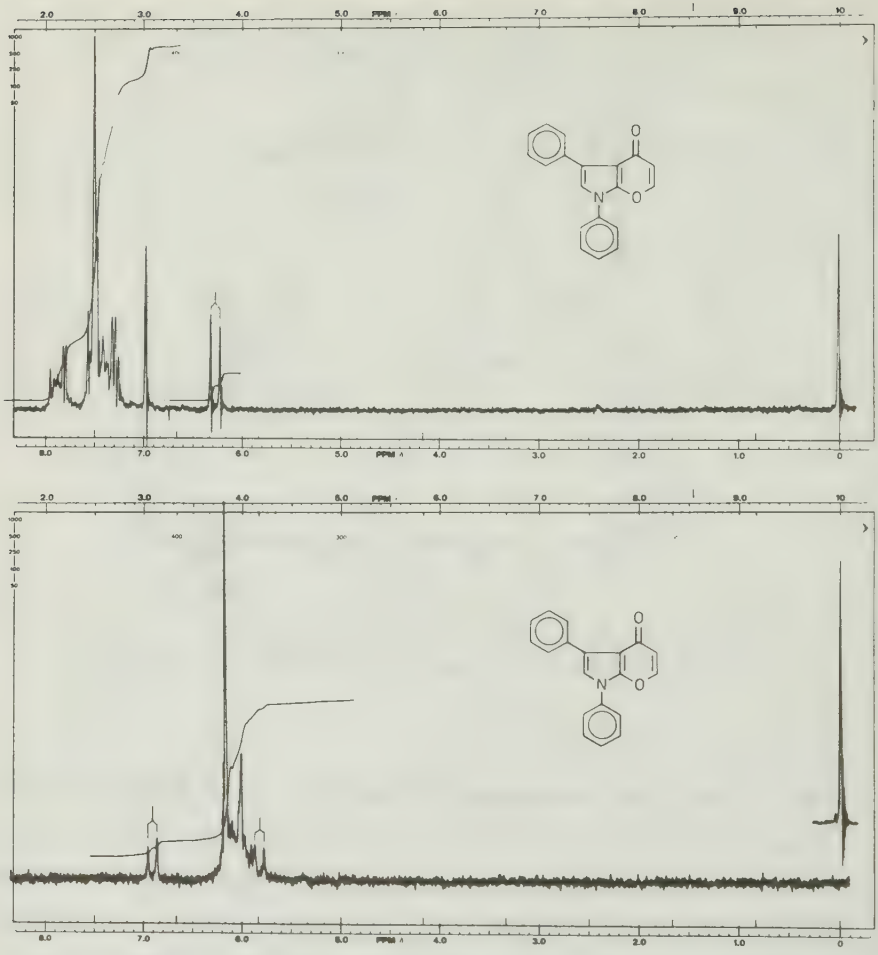
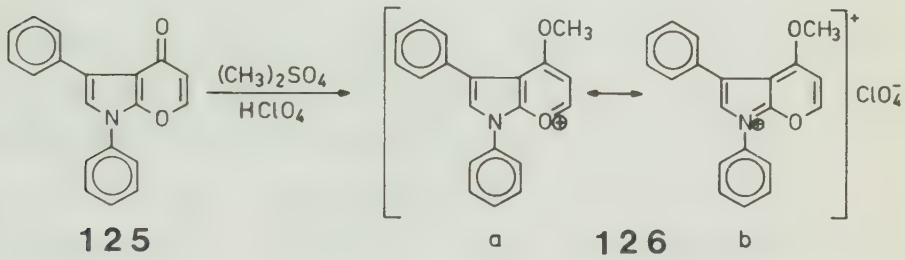


Abb. 54a,b: NMR-Spektren von 125 a) in $CDCl_3$
b) in CF_3COOH (Reg. Ber.um 90 Hz versch.)

8.6. Umsetzung von 1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure

In gleicher Weise wie das 4-Pyrono[2,3-b]indol **100b** reagierte auch **125** mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure zu einer

gelben kristallinen Verbindung, deren Analyse mit der Pyrylium- bzw. Pyrroleninium-Perchlorat-Formulierung **126 a** bzw. **126 b** übereinstimmte.



125 **a** **126** **b**

Das IR-Spektrum zeigt bei 1615 cm^{-1} eine Bande, die vermutlich C=C - Schwingungen zuzuordnen ist, um 1070 cm^{-1} wird wiederum für das Perchlorat-Ion eine breite Absorptionsbande gefunden. Das NMR-Spektrum in CF_3COOH (Abb. 55) zeigt - bis auf das

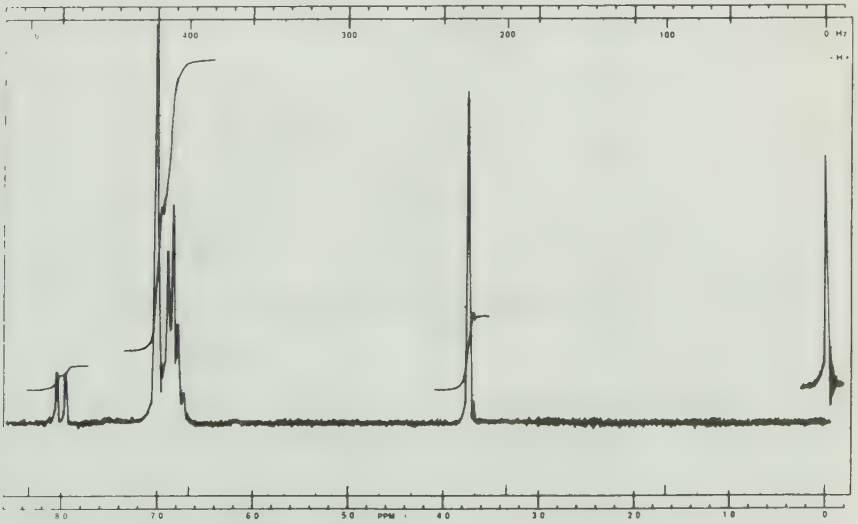


Abb. 55: NMR-Spektrum von 126 in CF_3COOH
(Reg. Ber. um 40 Hz versch.)

Methylprotonen-Signal bei 4,42 ppm - weitgehende Übereinstimmung mit dem in CF_3COOH gemessenen Spektrum von **125** . Neben dem Aromaten-Multiplett, in dem auch die Signale des C-2- und C-5-Protons enthalten sind, erscheint bei 8,66 ppm das Dublett des C-6-Protons.

Das UV-Spektrum in Dioxan (Abb. 56) mit Maxima bei 244 und 300 nm sowie einer Schulter um 350 nm ist im Kurvenverlauf dem in konz. Schwefelsäure gemessenen Spektrum von **125** sehr ähnlich. Wie bei den 4-Pyrono[2,3-b]indolen verursacht auch hier die Salzbildung eine Verschiebung der Absorption zum Langwelligen.

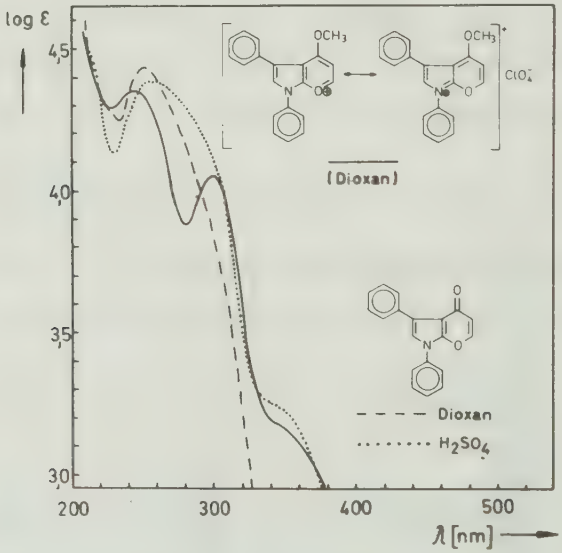
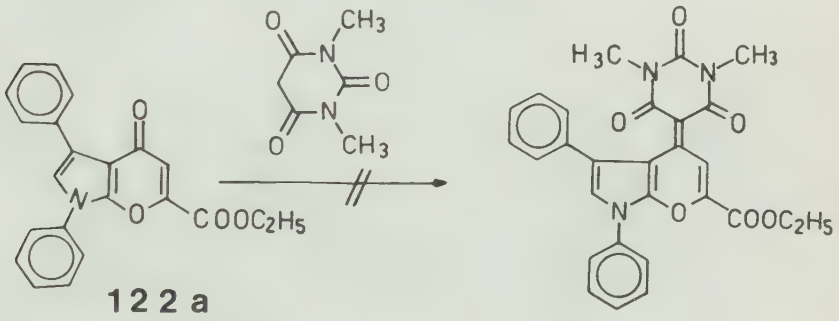


Abb. 56: UV-Spektren von 125 (in Dioxan u. konz. Schwefelsäure) und 126 (in Dioxan)

8.7. Umsetzung von 1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol mit Dimethylbarbitursäure

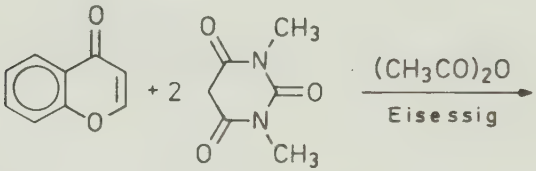
Der Versuch, **122a** mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig zu kondensieren, gelang nicht, **122a** wurde unverändert zurückerhalten. Am Dreiding-Modell läßt sich zeigen, daß der Phenylrest in 3-Stellung die Bildung einer Pyranyliden-Verbindung verhindert.

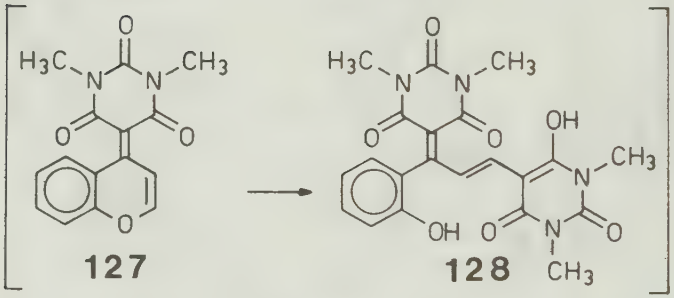


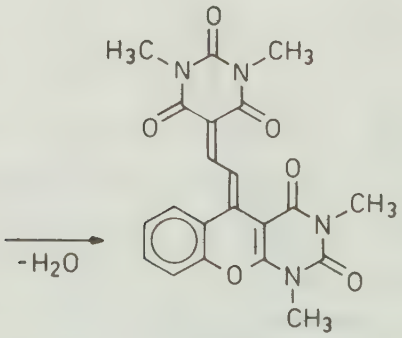
122a

Bei der entsprechenden Umsetzung mit dem in 6-Stellung unsubstituierten 4-Pyrono[2,3-b]pyrrol **125** färbte sich die Lösung tiefrot, und es fiel ein dunkelroter Niederschlag aus, dessen Analyse und massenspektroskopisch ermitteltes Molekulargewicht zeigten, daß ein Äquivalent **125** mit einem Äquivalent Dimethylbarbitursäure unter Abspaltung eines Äquivalentes Wasser reagiert hatte. Da aus sterischen Gründen die Bildung einer Pyranyliden-Verbindung auszuschließen war, mußte der Pyronring durch die CH-acide Verbindung aufgespalten worden sein. Eiden und Fenner[103] haben gezeigt, daß bei der Umsetzung von unsubstituiertem Chromon mit Dimethylbarbitursäure unter Py-

ronringöffnung der rote Farbstoff **129** entsteht. Die zunächst gebildete Pyranyliden-Verbindung **127** reagiert vermutlich mit einem weiteren Barbitursäuremolekül zur Zwischenstufe **128**, die unter Wasserabspaltung zu **129** cyclisiert.



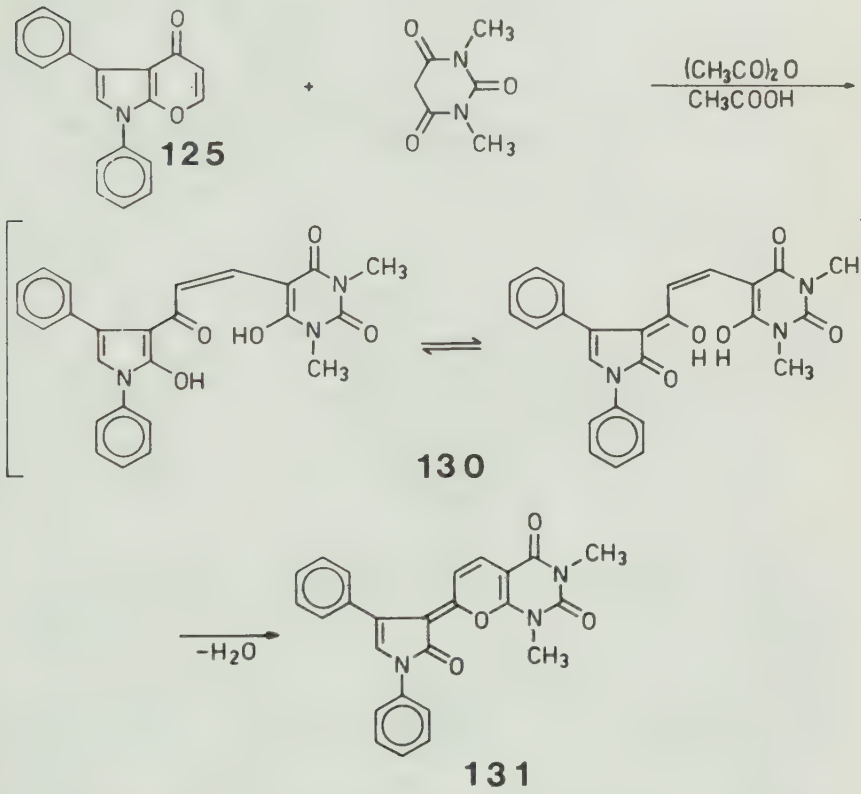




129

Dementsprechend kann für die Umsetzung von **125** mit Dimethylbarbitursäure folgender Reaktionsverlauf angenommen werden: Durch nucleophilen Angriff der Barbitursäure am C-6-Atom ent-

steht die ringoffene Zwischenstufe **130**, die unter Wasserabspaltung 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7-[1,3-diphenyl-5-oxo-pyrrolinyliden]-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (**131**) bildet.



Im IR-Spektrum von **131** (Abb. 57) erscheinen Carbonylbanden bei 1700, 1665 und 1645 cm^{-1} sowie eine C=C-Bande bei 1625 cm^{-1}.

Das UV-Spektrum (Abb. 58) mit einem Hauptmaximum bei 482 nm und schwachen Vorbanden um 550 und 520 nm ist mit dem Spektrum des Barbitursäure-Oxonols **132** (λ_{max} 495 nm) vergleichbar[104].

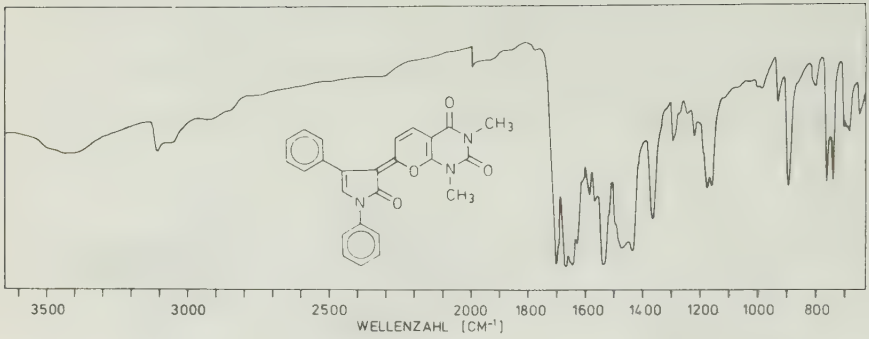
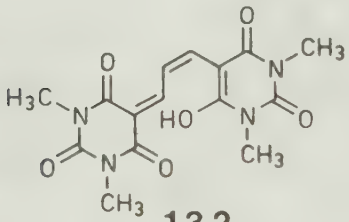


Abb. 57: IR-Spektrum von 131 (in KBr)



132

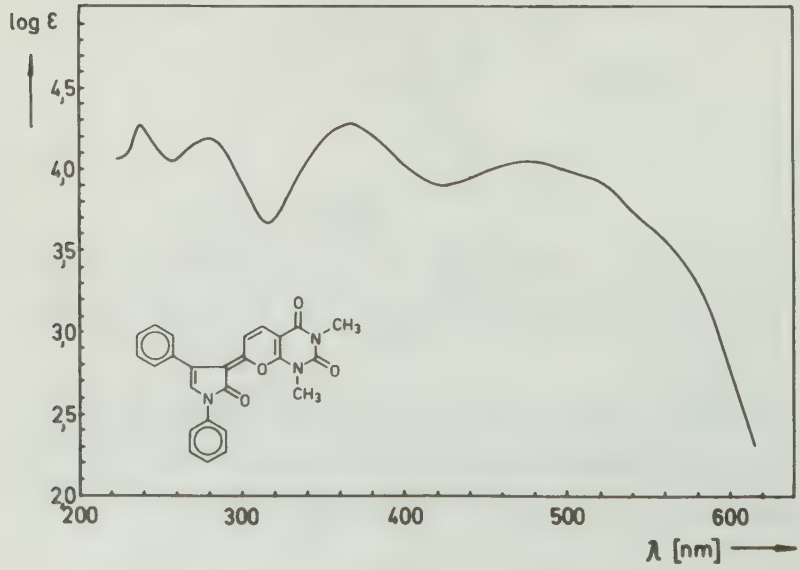
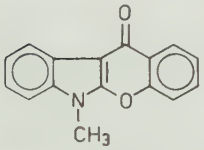


Abb. 58: UV-Spektrum von 131 (in Eisessig)

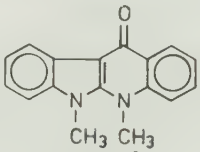
Da **131** schwerlöslich ist und sich in Trifluoressigsäure bzw. Arsentrichlorid zersetzt, wurde ein 100 MHz-Protonenresonanzspektrum nach dem CAT-Verfahren aufgenommen. In Übereinstimmung mit der angenommenen Struktur geben die N-Methylprotonen kein einheitliches Signal, sie werden als Singuletts bei 2,4 und 3,3 ppm registriert.

9. Pharmakologische Untersuchungsergebnisse*

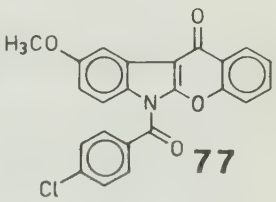
Bei nachfolgend aufgeführten Substanzen wurde eine pharmakologische Erstprüfung durchgeführt.



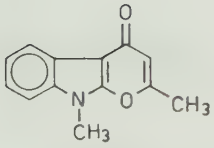
48b



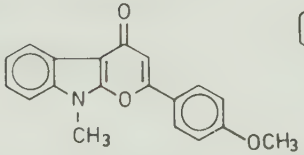
66d



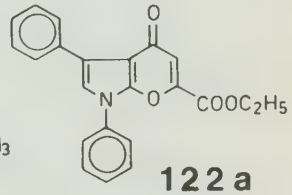
77



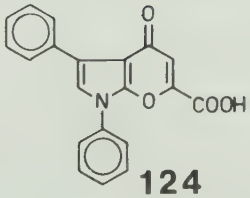
95b



100c



122a



124

*Herrn Dr. med. P.R. Bock, Leiter der Abteilung Pharmakologie und exp. Therapie der Dr. Thiemann GmbH, danke ich für die pharmakologischen Untersuchungen.

Alle Substanzen wurden auf psychopharmakologische-, analgetische- und antiphlogistische Wirkung untersucht, ferner wurden am isolierten Meerschweinchen-Ileum mögliche antagonistische Eigenschaften gegen Acetylcholin, Bariumchlorid und Histamin geprüft. Außerdem wurden die Substanzen **48b**, **66d** und **77** am isolierten Meerschweinchenherzen auf koronardilatorische- und inotrope- sowie im Agar-Diffusionstest auf chemotherapeutische- und mykostatische Wirkung getestet.
Die Substanzen **95b**, **100c**, **122a** und **124** wurden auch hinsichtlich einer Kreislaufwirkung untersucht. Die Untersuchungen wurden an NMRI-Albino-Mäusen, Wistar-Ratten sowie mischrassigen Katzen durchgeführt.
Eine auffallende biologische Aktivität zeigte Substanz **95b**, die ihrem pharmakologischen Profil nach als Antidepressivum oder Tranquilizer klassifiziert werden könnte. Im einzelnen wurden folgende Wirkungen beobachtet:

1. Hemmung der Amphetamin-Hypermotilität
2. Hemmung der durch Reserpin induzierten Hypothermie, Ptosis und Katalepsie
3. Schwache Hemmung der Spontanmotilität
4. Anticonvulsive Wirkung im Strychnin- und Cardiazol-Test
5. Blutdrucksenkung und Herabsetzung der Pulsfrequenz
6. Antiphlogistische Wirkung

Substanz **100c** zeigte eine Amphetamin- und Adrenalin-potenzierende Wirkung und hemmte die durch Oxotremorin hervorgerufene Hypothermie signifikant. Es kann angenommen werden, daß diese Substanz den Katecholamine-Stoffwechsel beeinflußt.

10. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Darstellungen und Reaktionen von Chromono[2,3-b]indolen, 4-Pyrono[2,3-b]indolen und 4-Pyrono[2,3-b]pyrrolen berichtet.

Oxindol, N-Methyloxindol und 5-Methoxyoxindol lassen sich mit Salicylsäureester zu 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindolen kondensieren, die in chlorwasserstoffgesättigtem Methanol zu den entsprechenden Chromono[2,3-b]indolen cyclisieren. In gleicher Weise können mit Anthranilsäureestern bzw. Thiosalicylsäureester Indolo[2,3-b]chinolone bzw. 5-Thiochromono[2,3-b]indole hergestellt werden.

Die Synthese indometacinähnlicher Chromono[2,3-b]indole bzw. Indolo[2,3-b]chinolone wird beschrieben.

Durch Kondensation von Oxindol bzw. N-Methyloxindol mit β- Ketocarbonsäureestern entstehen 1,3,5-Triketoverbindungen, die sich zu 4-Pyrono[2,3-b]indol-Derivaten cyclisieren lassen. Diese reagieren, wie an einigen Beispielen gezeigt wird, mit CH-aciden Verbindungen zu stabilen Aldolkondensationsprodukten.

N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol setzt sich mit o-Phenylendiamin zu einem 1,5-Benzodiazepin-Derivat, mit Orthoameisensäuretriäthylester zu N-Methyl-3-benzoyl-4-pyrono[2,3-b]indol um.

4-Pyrono[2,3-b]pyrrol-Derivate können durch Umsetzung von 1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolon-(5) mit Oxalester und Cyclisierung der so erhaltenen Verbindung dargestellt werden.

1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol reagiert mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig unter Aufspaltung des Pyronringes zu einem Pyrano[2,3-d]pyrimidin-Derivat.

UV-, IR-, NMR- und Massenspektren der dargestellten Verbindungen werden diskutiert.

Im Tierversuch zeigt 2,9-Dimethyl-4-pyrono[2,3-b]indol bei einer peroralen Dosis von 200 mg/kg psychopharmakologische Wirkung.

EXPERIMENTELLER TEIL

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Allgemeine Angaben	110
Darstellung von Ausgangsverbindungen	111
Allgemeine Arbeitsvorschriften	112
3-(2-Methoxy-benzoyl)-oxindol (53 a)	114
N-Methyl-3-(2-methoxy-benzoyl)-oxindol (53 b) . . .	114
3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindol (52 a)	115
N-Methyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-oxindol (52 b) . . .	115
Chromono[2,3-b]indol (48 a)	116
N-Methyl-chromono[2,3-b]indol (48 b)	116
Umsetzung von Chromono[2,3-b]indol mit Acetylchlorid (58 u. 59)	117
N-(p-Chlorbenzoyl)-chromono[2,3-b]indol (60)	118
6-Methyl-11-thiochromono[2,3-b]indol (61)	118
3-(2-Chlor-benzoyl)-oxindol (63 a)	119
N-Methyl-3-(2-chlor-benzoyl)-oxindol (63 b)	120
3-(2-Amino-benzoyl)-oxindol (65 a)	120
1-Methyl-3-(2-amino-benzoyl)-oxindol (65 b)	121
3-(2-Methylamino-benzoyl)-oxindol (65 c)	121
1-Methyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-oxindol (65 d) .	122
Indolo[2,3-b]chinolon (66 a)	122
6-Methyl-indolo[2,3-b]chinolon (66 b)	122
5-Methyl-indolo[2,3-b]chinolon (66 c)	123
5,6-Dimethyl-indolo[2,3-b]chinolon (66 d).	123
5,6-Dimethyl-11-thio-indolo[2,3-b]chinolon (71) . .	124
3-(2-Hydroxy-benzoyl)-5-methoxy-oxindol (73)	124
3-(2-Methylamino-benzoyl)-5-methoxy-oxindol (74) . .	125
9-Methoxy-chromono[2,3-b]indol (75 a)	125

Seite

6-Methyl-9-methoxy-chromono[2,3-b]indol (75 b) . . 126

5-Methyl-9-methoxy-indolo[2,3-b]chinolon (76 a) . . 126

5,6-Dimethyl-9-methoxy-indolo[2,3-b]chinolon (76 b) 127

6-(p-Chlorbenzoyl)-9-methoxy-
chromono[2,3-b]indol (77) 127

5-Methyl-6-(p-chlorbenzoyl)-9-methoxy-
indolo[2,3-b]chinolon (78) 128

3-(2-Mercapto-benzoyl)-oxindol (85 a) 128

N-Methyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-oxindol (85 b) . . 129

5-Thiochromono[2,3-b]indol (86 a) 129

6-Methyl-5-thiochromono[2,3-b]indol (86 b) 130

6-Methyl-dithiochromono[2,3-b]indol (87) 130

6-Methyl-5-thiochromono[2,3-b]indol-
5,5-dioxid (88) 131

3-Acetoacetyl-oxindol (93 a) 131

N-Methyl-3-acetoacetyl-oxindol (93 b) 132

2-Methyl-4-pyrono[2,3-b]indol (95 a) 132

2,9-Dimethyl-4-pyrono[2,3-b]indol (95 b) 133

3-Benzoylacetyl-oxindol (99 a) 134

N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol (99 b) 134

N-Methyl-3-(p-methoxybenzoylacetyl)-oxindol (99 c) 135

2-Phenyl-4-pyrono[2,3-b]indol (100 a) 135

N-Methyl-2-phenyl-4-pyrono[2,3-b]indol (100 b) . . 136

N-Methyl-2-(p-methoxyphenyl)-
4-pyrono[2,3-b]indol (100 c) 136

Umsetzung von N-Methyl-2-phenyl-4-pyrono[2,3-b]
indol mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure (101) . . . 137

2,9-Dimethyl-4-thiopyrono[2,3-b]indol (102 a) . . . 137

N-Methyl-2-phenyl-4-thiopyrono[2,3-b]indol (102 b) 138

Seite

2,9-Dimethyl-4-[2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)]-4H-pyrano[2,3-b]indol (103 a) 138

2-Phenyl-4-[2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)]-9-methyl-4H-pyrano[2,3-b] indol (103 b) 139

2-Phenyl-4-[4,6-dioxo-2-thio-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)]-9-methyl-4H-pyrano[2,3-b] indol (103 c) 139

2-Phenyl-4-dicyanomethylen-9-methyl-4H-pyrano[2,3-b]indol (104) 140

3-Benzoyl-9-methyl-4-pyrono[2,3-b]indol (107) . . . 140

N-Methyl-oxindol-3-carbonsäuremethylester (114) . . 141

2-Phenyl-4-[1-methyl-oxindolyl-(3)]-1,5-benzo-diazepin (115) 142

1,3-Diphenyl-2-formyl-4-acetyl-pyrrolon-(5) (120) . 143

1,3-Diphenyl-4-(3-carbäthoxy-3-oxo-propionyl)-pyrrolon-(5) (121) 144

1,3-Diphenyl-6-carbäthoxy-4-pyrono[2,3-b] pyrrol (122 a) 145

1,3-Diphenyl-6-carbmethoxy-4-pyrono[2,3-b] pyrrol (122 b) 145

1,3-Diphenyl-6-carbäthoxy-4-thiopyrono[2,3-b] pyrrol (123) 146

1,3-Diphenyl-6-carboxy-4-pyrono[2,3-b] pyrrol (124) 146

1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (125) 147

Umsetzung von 1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure (126) 148

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7-[1,3-diphenyl-5-oxo-pyrrolinyliden]-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (131) 148

Allgemeine Angaben:

Schmelzpunkte : Lindström-Gerät, nicht korrigiert (in ^{o}C).

UV-Spektren : Zeiss-Photometer M 4 Q II (in den angegebenen Lösungsmitteln).

IR-Spektren : Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421 (in KBr bzw. $CHCl_3$).

NMR-Spektren : Varian-Geräte A 60 A und T 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard in den angegebenen Lösungsmitteln). Die chemische Verschiebung wird in ppm nach der δ-Skala angegeben.

Massenspektren : Varian-Geräte M 66 und CH 7, Ionisationsspannung 70 eV.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich - wenn nicht anders angegeben - auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

Darstellung von Ausgangsverbindungen:

Oxindol: Nach der von Abramovitch und Hey[105] angegebenen Vorschrift.

N-Methyloxindol: Aus N-Methylchloracetanilid[106] nach einer Vorschrift von Kisteneva[107].

5-Methoxyoxindol: Nach dem von Koelsch[78] beschriebenen Verfahren, das wie folgt variiert wurde: 5-Methoxy-2-nitro-phenylessigsäure wurde nicht katalytisch unter Druck hydriert, sondern mit Zinn und Salzsäure reduziert. 0,2 Mol 5-Methoxy-2-nitro-phenylessigsäure wurden mit 0,33 Mol feingranuliertem Zinn gemischt und unter Kühlung mit 300 ml 20%iger Salzsäure versetzt. Es wurde einige Zeit bei Zimmertemperatur gerührt, anschließend 1 Std. rückfließend erhitzt. Es wurde heiß filtriert, nach dem Erkalten mit 20%iger Natronlauge alkalisiert und abgesaugt. Der Niederschlag wurde mit heißem Dioxan extrahiert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 50% d. Th.

4-Methoxy-benzoylessigsäureäthylester: Aus p-Methoxyacetophenon und Diäthylcarbonat nach der von Wallingford[108] angegebenen Vorschrift.

1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolon-(5): Nach der von Almström[101] beschriebenen Methode.

Allgemeine Arbeitsvorschriften:

1. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3-Acyloxindolen

0,05 Mol des Oxindols wurden zu einer Suspension der jeweils angegebenen Menge Natriumhydrid in 100 ml absolutem Xylol bzw. Dioxan gegeben. Nach Zugabe von 2 Tropfen Alkohol (Äthanol bzw. Methanol, entsprechend dem im Ester enthaltenen Alkohol) wurde 10 Min. rückfließend erhitzt, anschließend wurden 0,05 Mol o-subst. Benzoesäureester bzw. 0,06 Mol β-Ketocarbonsäureester langsam zugetropft. Nach 8 std. Erhitzen unter Rückfluß wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äther suspendiert und abgesaugt. Das Natriumsalz wurde in kalte 5%ige Schwefelsäure gegeben und das Produkt mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde zur Entfernung von o-subst. Benzoesäure mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit 5%iger Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Der nach dem Ansäuern ausfallende Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

2. Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung von 3-Acyloxindolen

Eine Lösung von 0,01 Mol 3-Acyloxindol in 80 ml chlorwasserstoffgesättigtem Methanol wurde 12-15 Std. rückfließend erhitzt. In der Siedehitze bzw. beim Erkalten fiel das Cyclisierungsprodukt aus.

a) Die Lösung wurde auf ca. 50 ml eingeengt, worauf beim Erkalten das Cyclisierungsprodukt ausfiel.

b) Die Lösung wurde in Eiswasser gegossen, der Niederschlag

abgesaugt, zunächst mit Wasser, dann mit eisgekühltem Äthanol gewaschen und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3. Allgemeine Vorschrift zur N-Methylierung von Indolderivaten

Eine Lösung von 0,01 Mol des Indolderivates, 0,03 Mol Methyljodid und 0,011 Mol Natriumäthanolat in 50 ml Äthanol wurde 2 Std. rückfließend erhitzt. Das beim Erkalten ausfallende Produkt wurde abgesaugt und umkristallisiert.

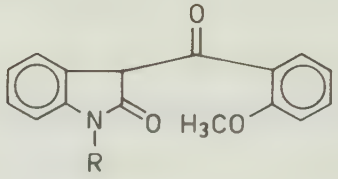
4. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 4-Pyron-Derivaten mit Phosphorpentasulfid

1,0 g des 4-Pyron-Derivates wurde mit 2,0 g gereinigtem Phosphorpentasulfid verrieben und in 200 ml Toluol bzw. Xylol 4 Std. rückfließend erhitzt. Die noch heiße Lösung wurde abgegossen und der Rückstand mehrmals mit heißem Lösungsmittel extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden zur Trockene eingeengt, der Rückstand aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

5. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 4-Pyron-Derivaten mit CH-aciden Verbindungen

Jeweils 0,01 Mol 4-Pyron-Derivat und CH-acide Verbindung wurden in 20 ml einer Acetanhydrid-Eisessig-Mischung (2:1) 2 Std. rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3-(2-Methoxy-benzoyl)-oxindol (**53a**)



a) R=H

b) R=CH_3

Aus Oxindol und o-Methoxybenzoesäureäthylester in Xylol (0,15 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 179-180° (Methanol). Ausbeute: 32% d. Th.

$C_{16}H_{13}NO_3$	Ber.:	C 71,90	H 4,90	N 5,24
(267,3)	Gef.:	C 71,73	H 5,02	N 5,26
	Mol. Gew. 267 (Massenspektrum)			

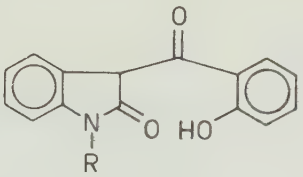
IR (KBr): 3180-3150 cm^{-1} (NH); 1650, 1620 (C=O); 1600 (C=C).

N-Methyl-3-(2-methoxy-benzoyl)-oxindol (**53b**)

Aus N-Methyloxindol und o-Methoxybenzoesäureäthylester in Xylol (0,1 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 125-126° (Methanol). Ausbeute: 55% d. Th.

$C_{17}H_{15}NO_3$	Ber.:	C 72,58	H 5,37	N 4,98
(281,3)	Gef.:	C 72,36	H 5,50	N 5,04

3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindol (**52 a**)



a) R=H

b) R=CH_3

Aus Oxindol und Salicylsäureäthylester in Xylol oder Dioxan (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 145-146° (Ligroin). Ausbeute: 28% d. Th.

$C_{15}H_{11}NO_3$	Ber.:	C 71,14	H 4,37	N 5,53
(253,3)	Gef.:	C 70,95	H 4,15	N 5,48

UV (Dioxan): λ_{max} = 314 / 266 nm ($\log \varepsilon$ = 3,95 / 4,12).
NMR (DMSO-d_6): 11,1 und 9,9 (s/s, OH und NH, mit D_2O austauschbar); 7,6-6,2 ppm (m, arom. H und OH).

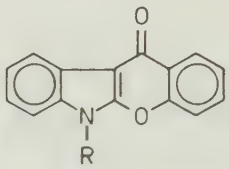
N-Methyl-3-(2-hydroxy-benzoyl)-oxindol (**52 b**)

Aus N-Methyloxindol und Salicylsäureäthylester in Xylol (0,15 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 140-141° (Isopropanol und Ligroin). Ausbeute: 38% d. Th.

$C_{16}H_{13}NO_3$	Ber.:	C 71,90	H 4,91	N 5,24
(267,3)	Gef.:	C 72,20	H 5,05	N 5,24

UV (Dioxan): λ_{max} = 314 / 269 nm ($\log \varepsilon$ = 3,97 / 4,15).

Chromono[2,3-b]indol (**48 a**)



a) R=H

b) $R=CH_3$

a) Aus **52 a** nach Vorschrift 2. Farblose Blättchen, Schmp. > 360° (Eisessig). Ausbeute: 32% d. Th.

$C_{15}H_9NO_2$	Ber.:	C 76,59	H 3,86	N 5,95
(235,3)	Gef.:	C 76,61	H 3,94	N 5,87

b) aus **53 a**

Eine Lösung von 0,01 Mol **53 a** in 20 ml eines Gemischs aus Eisessig und der gleichen Menge konstant siedender Jodwasserstoffsäure wurde 5 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in Eiswasser gegeben und mit SO_2-Wasser entfärbt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute: < 1% d. Th.

Die IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

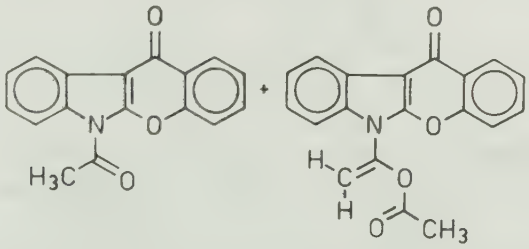
N-Methyl-chromono[2,3-b]indol (**48 b**)

a) Aus **52 b** nach Vorschrift 2. Farblose Nadeln, Schmp. 245-246° (Isopropanol). Ausbeute: 12% d. Th.

$C_{16}H_{11}NO_2$	Ber.:	C 77,09	H 4,45	N 5,62
(249,3)	Gef.:	C 76,55	H 4,49	N 5,79
	Mol. Gew. 249 (Massenspektrum)			

b) Aus **48a** nach Vorschrift 3. Ausbeute: 77% d. Th.
Die Schmelzpunkte und IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

Umsetzung von Chromono[2,3-b]indol mit Acetylchlorid (**58,59**)

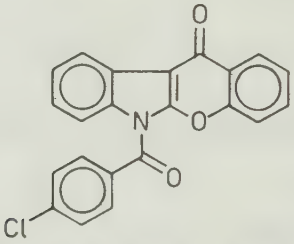


a) Eine Suspension von 0,01 Mol **48a** und 0,01 Mol Natriumhydrid in 100 ml abs. Dioxan wurde 30 Min. unter Rühren rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde 0,01 Mol Acetylchlorid in 5 ml Dioxan zugetropft, anschließend 2 Std. erhitzt. Es wurde heiß filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

b) 0,01 Mol **48a** wurde in einer Lösung von 0,01 Mol Natrium in 50 ml Äthanol gelöst. Nach Abdampfen des Alkohols wurde der Rückstand in 100 ml Dioxan suspendiert, mit 0,01 Mol Acetylchlorid versetzt und 2 Std. zum Sieden erhitzt. In der unter a) beschriebenen Weise wurde weiterverfahren.

Farblose Kristalle, die unscharf ab 148° schmelzen, anschließend rekristallisieren und sich bei höherer Temperatur zersetzen.

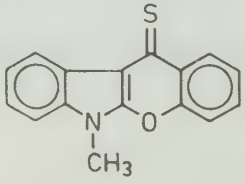
N-(p-Chlorbenzoyl)-chromono[2,3-b]indol (**60**)



0,01 Mol **48a** wurde zu einer Suspension von 0,01 Mol Natriumhydrid in 100 ml abs. Dioxan gegeben. Es wurde einige Zeit bei Zimmertemperatur gerührt, dann 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde 0,01 Mol p-Chlorbenzoylchlorid in 6 ml Dioxan zugetropft und das Gemisch 2 Std. rückfließend erhitzt. Es wurde heiß filtriert, das Filtrat zur Trockene eingeengt und aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 225°. Ausbeute: 58% d. Th.

$C_{22}H_{12}ClNO_3$	Ber.:	C 70,69	H 3,24	Cl 9,48	N 3,75
(377,8)	Gef.:	C 71,04	H 3,63	Cl 9,33	N 3,73

6-Methyl-11-thiochromono[2,3-b]indol (**61**)

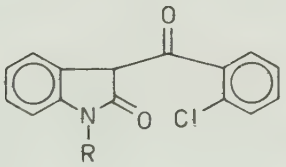


Aus **48b** und Phosphorpentasulfid nach Vorschrift 4. Gelbe Nadeln, Schmp. 288° (Isopropanol). Ausbeute: 56% d. Th.

$C_{16}H_{11}NOS$	Ber.:	C 72,43	H 4,18	N 5,28	S 12,08
(265,3)	Gef.:	C 72,85	H 4,24	N 5,30	S 11,96
	Mol. Gew. 265 (Massenspektrum)				

NMR (CF_3COOH): 8,9-8,6 und 8,35-7,6 (m/m, arom. H); 4,5 ppm (s, CH_3).

3-(2-Chlor-benzoyl)-oxindol (**63a**)



a) R=H

b) R=CH_3

Aus Oxindol und o-Chlorbenzoesäureäthylester in Xylol (0,15 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 173-174° (Methanol). Ausbeute: 34% d. Th.

$C_{15}H_{10}ClNO_2$	Ber.:	C 66,31	H 3,71	N 5,15
(271,7)	Gef.:	C 66,20	H 3,63	N 5,09

IR (KBr): 3170-3150 (NH); 1660, 1620 (C=O); 1600 cm^{-1} (C=C).
UV (Dioxan): λ_{max} = 309 / 266 nm ($\log \varepsilon$ = 3,90 / 4,14).

N-Methyl-3-(2-chlor-benzoyl)-oxindol (**63b**)

Aus N-Methyloxindol und o-Chlorbenzoesäureäthylester in Xylol (0,1 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 108-109° (Methanol). Ausbeute: 30% d. Th.

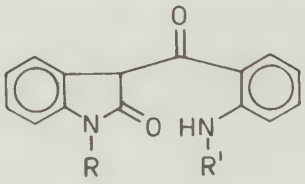
$C_{16}H_{12}ClNO_2$	Ber.:	C 67,26	H 4,23	N 4,90
(285,7)	Gef.:	C 67,00	H 4,39	N 4,87
	Mol. Gew. 285/287 (Massenspektrum)			

IR (KBr): 1660-1630 (C=O); 1600 cm^{-1} (C=C).

UV (Dioxan): λ_{max} = 309 / 269 nm ($\log \varepsilon$ = 3,92 / 4,19).

NMR ($CDCl_3$): 13,05 (s, OH, mit D_2O austauschbar); 7,7-6,3 (m, arom. H); 3,33 ppm (s, CH_3).

Darstellung der 3-(2-Amino-benzoyl-oxindol-Derivate **65a-d**



65	R	R'
a	H	H
b	CH_3	H
c	H	CH_3
d	CH_3	CH_3

3-(2-Amino-benzoyl)-oxindol (**65a**)

Aus Oxindol und Anthranilsäuremethylester in Dioxan (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 136-137° (Isopropanol und Ligroin). Ausbeute: 30% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$	Ber.:	C 71,41	H 4,80	N 11,11
(252,3)	Gef.:	C 71,72	H 4,85	N 11,06

NMR ($CDCl_3$): 9,4 (s, NH, mit D_2O austauschbar); 7,7-6,5 (m, arom. H); 5,4 ppm (s, <1H, -CO-CH-CO-).

1-Methyl-3-(2-amino-benzoyl)-oxindol (**65 b**)

Aus N-Methyloxindol und Anthranilsäuremethylester in Xylol (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 172-173° (Methanol und Ligroin). Ausbeute: 34% d. Th.

$C_{16}H_{14}N_2O_2$	Ber.:	C 72,16	H 5,30	N 10,52
(266,3)	Gef.:	C 72,43	H 5,41	N 10,47

UV (Dioxan): λ_{max} = 363 / 313,314 / 267,268 nm ($\log \varepsilon$ = 3,92 / 3,95 / 4,18).

NMR ($CDCl_3$): 7,6-6,65 (m, arom. H); 5,4 (s, <1H, -CO-CH-CO-); 3,4 und 3,26 ppm (s/s, NCH_3).

3-(2-Methylamino-benzoyl)-oxindol (**65 c**)

Aus Oxindol und N-Methylanthranilsäuremethylester in Dioxan (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 160-161° (Methanol). Ausbeute: 63% d. Th.

$C_{16}H_{14}N_2O_2$	Ber.:	C 72,16	H 5,30	N 10,52
(266,3)	Gef.:	C 72,23	H 5,34	N 10,74

NMR ($CDCl_3$): 9,13 (s, NH, mit D_2O austauschbar); 7,7-6,6 (m, arom. H); 5,45 (s, <1H, -CO-CH-CO-); 2,88 ppm (s, NCH_3).

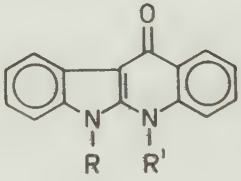
1-Methyl-3-(2-methylamino-benzoyl)-oxindol (**65d**)

Aus N-Methyloxindol und N-Methylanthranilsäuremethylester in Xylol (0,15 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 157-158° (Methanol). Ausbeute: 41% d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_2$	Ber.:	C 72,84	H 5,75	N 9,99
(280,3)	Gef.:	C 72,51	H 5,43	N 9,97

UV (Dioxan): λ_{max} = 380 / 312 / 269 / 232 nm (log ε = 3,85 / 3,93 / 4,19 / 4,39).

Darstellung der Indolo[2,3-b]chinolone **66a-d**



66	R	R'
a	H	H
b	CH_3	H
c	H	CH_3
d	CH_3	CH_3

Indolo[2,3-b]chinolon (**66a**)

Aus **65a** nach Vorschrift 2a. Farblose Kristalle, Schmp. >360° (Isopropanol). Ausbeute: 86% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{15}H_{10}N_2O$	Ber.:	C 76,91	H 4,30	N 11,96
(234,3)	Gef.:	C 76,90	H 4,12	N 11,87
	Mol. Gew. 234 (Massenspektrum)			

6-Methyl-indolo[2,3-b]chinolon (**66b**)

Aus **65b** nach Vorschrift 2a. Farblose Nadeln, Schmp. 337-338°

(Isopropanol). Ausbeute: 53% d. Th.

$C_{16}H_{12}N_2O$	Ber.:	C 77,40	H 4,87	N 11,28
(248,3)	Gef.:	C 76,94	H 5,00	N 11,32

Mol. Gew. 248 (Massenspektrum)

UV (Dioxan): λ_{max} = 347 / 331 / 317 / 298 / 251 / 231 nm (log ε = 4,41 / 4,32 / 4,14 / 4,07 / 4,75 / 4,62).

NMR (CF_3COOH): 8,56-8,23 und 8,06-7,1 (m/m, arom. H); 4,1 ppm (s, NCH_3).

5-Methyl-indolo[2,3-b]chinolon (**66c**)

Aus **65c** nach Vorschrift 2a. Farblose Kristalle, Schmp. ab 320° (Zers.) (Isopropanol). Ausbeute: 79% d.Th. (Rohprodukt).

$C_{16}H_{12}N_2O$	Ber.:	C 77,40	H 4,87	N 11,28
(248,3)	Gef.:	C 77,36	H 4,87	N 11,46

UV (Dioxan): λ_{max} = 348 / 331 / 299 / 251 / 228 nm (log ε = 4,37 / 4,26 / 4,05 / 4,73 / 4,65).

NMR (CF_3COOH): 8,23-7,16 (m, arom. H); 4,08 ppm (s, NCH_3).

5,6-Dimethyl-indolo[2,3-b]chinolon (**66d**)

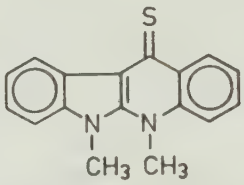
a) Aus **65d** nach Vorschrift 2b. Farblose Blättchen, Schmp. 235° (Tetrachlorkohlenstoff und Äthanol). Ausbeute: 70% d. Th.

$C_{17}H_{14}N_2O$	Ber.:	C 77,84	H 5,38	N 10,68
(262,3)	Gef.:	C 78,20	H 5,64	N 11,06

b) Aus **66c** nach Vorschrift 3. Ausbeute: 75% d. Th.

Die Schmelzpunkte und IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

5,6-Dimethyl-11-thio-indolo[2,3-b]chinolon (**71**)



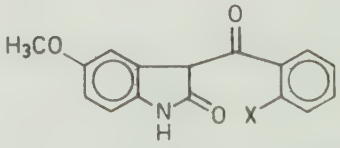
Aus **66d** und Phosphorpentasulfid nach Vorschrift 4. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 237° (Äthanol). Ausbeute: 48% d. Th.

$C_{17}H_{14}N_2S$	Ber.:	C 73,35	H 5,07	N 10,06	S 11,52
(278,4)	Gef.:	C 73,04	H 4,94	N 10,02	S 11,57

UV (Dioxan): λ_{max} = 391 / 373 / 340 / 308 / 275 / 230 nm
($\log \varepsilon$ = 4,11 / 4,14 / 3,90 / 4,49 / 4,64 / 4,42).

NMR (CF_3COOH): 9,13-8,92 / 8,77-8,58 und 8,5-7,6 (m/m/m, arom. H); 4,66 (s, NCH_3); 4,58 ppm (s, NCH_3).

3-(2-Hydroxy-benzoyl)-5-methoxy-oxindol (**73**)



73) X=OH

74) X=NH-CH_3

Aus 5-Methoxyoxindol und Salicylsäureäthylester in Dioxan (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 148-149° (Methanol). Ausbeute: 43% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{16}H_{13}NO_4$	Ber.:	C 67,84	H 4,63	N 4,95
(283,3)	Gef.:	C 67,93	H 4,85	N 4,96

IR (KBr): 3460/3170 (OH/NH); 1670-1620 (C=O); 1600 cm^{-1} (C=C).
NMR ($CDCl_3$): 11,0-10,0 und 9,2 (s/s, OH und NH, mit D_2O austauschbar); 8,0-6,5 (m, arom. H); 3,72 und 3,63 ppm (s/s, OCH_3).

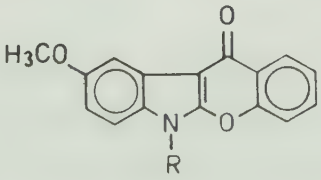
3-(2-Methylamino-benzoyl)-5-methoxy-oxindol (**74**)

Aus 5-Methoxyoxindol und N-Methylanthranilsäuremethylester in Dioxan (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Gelbe Nadeln, Schmp. 138-139° (Methanol). Ausbeute: 49% d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_3$	Ber.:	C 68,90	H 5,44	N 9,45
(296,3)	Gef.:	C 68,69	H 5,32	N 9,46

IR (KBr): 3440 ($-NH-CH_3$); 3170-3150 (NH); 1650-1610 cm^{-1} (C=O).

9-Methoxy-chromono[2,3-b]indol (**75 a**)



a) R=H

b) $R=CH_3$

Aus **73** nach Vorschrift 2. Farblose Kristalle, ab 330° Zersetzung (Eisessig). Ausbeute: 40% d. Th.

$C_{16}H_{11}NO_3$	Ber.:	C 72,44	H 4,18	N 5,28
(265,3)	Gef.:	C 72,69	H 4,23	N 5,23

IR (KBr): 3190-3130 (NH); 1675 (C=O); 1610 cm^{-1} (C=C).

UV (Dioxan): λ_{max} = 344 / 330 / 253 / 231 / 214 nm
(log ε = 4,31 / 4,33 / 4,36 / 4,48 / 4,52).

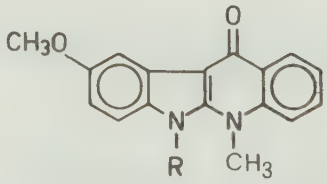
6-Methyl-9-methoxy-chromono[2,3-b]indol (**75 b**)

Aus **75 a** nach Vorschrift 3. Farblose feine verfilzte Nadeln, Schmp. 249° (Isopropanol). Ausbeute: 82% d. Th.

$C_{17}H_{13}NO_3$	Ber.:	C 73,11	H 4,69	N 5,02
(279,3)	Gef.:	C 73,11	H 5,03	N 5,02
	Mol. Gew. 279 (Massenspektrum)			

NMR (CF_3COOH): 8,1-7,75 und 7,67-6,78 (m/m, arom. H); 3,93 und 3,9 ppm (s/s, OCH_3 und NCH_3).

5-Methyl-9-methoxy-indolo[2,3-b]chinolon (**76 a**)



a) R=H
b) $R=CH_3$

Aus **74** nach Vorschrift 2a. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 274° (Isopropanol). Ausbeute: 75% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{17}H_{14}N_2O_2$	Ber.:	C 73,36	H 5,07	N 10,07
(278,3)	Gef.:	C 72,46	H 5,13	N 9,82

IR (KBr): 3225-3180 (NH); 1610 cm^{-1} (C=O).

UV (Dioxan): λ_{max} = 355 / 339 / 308 / 254 / 230 nm
(log ε = 4,42 / 4,32 / 4,08 / 4,61 / 4,67).

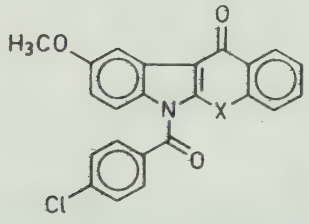
5,6-Dimethyl-9-methoxy-indolo[2,3-b]chinolon (**76 b**)

Aus **76 a** nach Vorschrift 3. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 225-226° (Isopropanol). Ausbeute: 81% d. Th.

$C_{18}H_{16}N_2O_2$	Ber.:	C 73,95	H 5,52	N 9,58
(292,3)	Gef.:	C 74,09	H 5,78	N 9,38
	Mol. Gew. 292 (Massenspektrum)			

NMR ($CDCl_3$): 8,17-7,84 und 7,5-6,92 (m/m, arom. H); 3,92 (s, NCH_3 u. OCH_3); 3,65 ppm (s, NCH_3).

6-(p-Chlorbenzoyl)-9-methoxy-chromono[2,3-b]indol (**77**)



77) X=O

78) X=NCH_3

Darstellung wie bei **60** (S. 118) angegeben aus **75a** und p-Chlorbenzoylchlorid. Gelbe Blättchen, Schmp. 233° (Isopro-

panol). Ausbeute: 60% d. Th.

$C_{23}H_{14}ClNO_4$	Ber.:	C 68,41	H 3,49	Cl 8,78	N 3,47
(403,8)	Gef.:	C 68,96	H 3,25	Cl 8,97	N 3,52
	Mol. Gew. 403/405 (Massenspektrum)				

UV (Dioxan): λ_{max} = 326 / 249 / 216 nm (log ε = 4,22 / 4,42 / 4,65).

5-Methyl-6-(p-chlorbenzoyl)-9-methoxy-indolo[2,3-b]chinolon

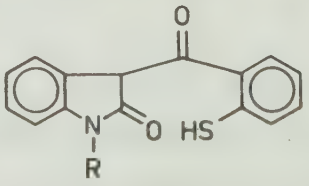
(78)

Darstellung wie bei **60** (S. 118) angegeben aus **76a** und p-Chlorbenzoylchlorid. Gelbe Blättchen, Schmp. 236-237° (Isopropanol). Ausbeute: 60% d. Th.

$C_{24}H_{17}ClN_2O_3$	Ber.:	C 69,15	H 4,11	Cl 8,50	N 6,72
(416,9)	Gef.:	C 69,31	H 4,25	Cl 8,19	N 6,67
	Mol. Gew. 416/418 (Massenspektrum)				

UV (Dioxan): λ_{max} = 340 / 309 / 249 / 223 nm
(log ε = 4,18 / 4,14 / 4,73 / 4,67).

3-(2-Mercapto-benzoyl)-oxindol (**85a**)



a) R=H
b) $R=CH_3$

Aus Oxindol und Thiosalicylsäuremethylester in Dioxan (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Grüngelbe Kristalle, Schmp. 174-175° (Methanol). Ausbeute: 36% d. Th.

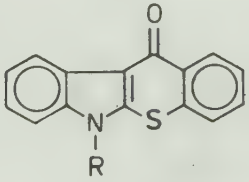
$C_{15}H_{11}NO_2S$	Ber.:	C 66,89	H 4,12	N 5,20	S 11,90
(269,3)	Gef.:	C 66,89	H 4,07	N 5,01	S 11,62
	Mol. Gew. 269 (Massenspektrum)				

N-Methyl-3-(2-mercapto-benzoyl)-oxindol (**85b**)

Aus N-Methyloxindol und Thiosalicylsäuremethylester in Dioxan (0,15 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Grüngelbe Nadeln, Schmp. 130-131° (Äthanol). Ausbeute: 36% d. Th.

$C_{16}H_{13}NO_2S$	Ber.:	C 67,82	H 4,62	N 4,94	S 11,32
(283,4)	Gef.:	C 68,21	H 4,32	N 4,88	S 11,17

5-Thiochromono[2,3-b]indol (**86a**)



a) R=H

b) $R=CH_3$

Aus **85a** nach Vorschrift 2. Farblose Kristalle, ab 339° Zersetzung (Eisessig). Ausbeute: 55% d. Th.

$C_{15}H_9NOS$	Ber.:	C 71,69	H 3,61	N 5,57	S 12,76
(251,3)	Gef.:	C 71,70	H 3,57	N 5,52	S 12,55

Mol. Gew. 251 (Massenspektrum)

UV (Dioxan): λ_{max} = 336 / 283 / 241 / 219 nm
($\log \varepsilon$ = 3,94 / 4,58 / 4,49 / 4,44).

6-Methyl-5-thiochromono[2,3-b]indol (**86b**)

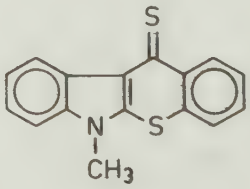
a) Aus **85b** nach Vorschrift 2. Farblose Nadeln, Schmp. 196° (Äthanol). Ausbeute: 38% d. Th.

$C_{16}H_{11}NOS$	Ber.:	C 72,43	H 4,18	N 5,28	S 12,08
(265,3)	Gef.:	C 72,75	H 4,15	N 5,25	S 12,02

b) Aus **86a** nach Vorschrift 3. Ausbeute: 80% d. Th.

Die Schmelzpunkte und IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

6-Methyl-dithiochromono[2,3-b]indol (**87**)



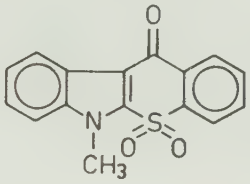
Aus **86b** und Phosphorpentasulfid nach Vorschrift 4. Orangefarbene Nadeln, Schmp. 232° (Äthanol). Ausbeute: 42% d.Th.

$C_{16}H_{11}NS_2$	Ber.:	C 68,29	H 3,94	N 4,98	S 22,79
(281,4)	Gef.:	C 67,90	H 4,34	N 4,87	S 22,62

Mol. Gew. 281 (Massenspektrum)

NMR (CF_3COOH): 9,05-8,75 und 8,5-7,7 (m/m, arom. H);
4,27 ppm (s, NCH_3).

6-Methyl-5-thiochromono[2,3-b]indol-5,5-dioxid (**88**)



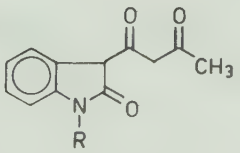
Zu einer im Wasserbad erwärmten Lösung von 0,01 Mol **86b** in 60 ml Eisessig wurden im Verlauf von 2 Std. 10 ml Wasserstoffperoxid (30%) zugetropft. Nach dem Erkalten wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 248°. Ausbeute: 80% d. Th.

$C_{16}H_{11}NO_3S$	Ber.:	C 64,63	H 3,73	N 4,71	S 10,78
(297,3)	Gef.:	C 64,45	H 3,65	N 4,69	S 10,48

Mol. Gew. 297 (Massenspektrum)

UV (Dioxan): λ_{max} = 353 / 258 / 215 / nm
($\log \varepsilon$ = 3,87 / 4,41 / 4,61).

3-Acetoacetyl-oxindol (**93a**)



a) R=H

b) R=CH_3

Aus Oxindol und Acetessigester in Xylol (0,25 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 171-172° (Methanol). Ausbeute: 37% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{12}H_{11}NO_3$	Ber.:	C 66,35	H 5,10	N 6,45
(217,2)	Gef.:	C 66,54	H 5,32	N 6,39

Mol. Gew. 217 (Massenspektrum)

NMR (DMSO-d_6): 10,5 (s, NH, mit D_2O austauschbar); 10,0-8,0 (breites Signal, OH, mit D_2O austauschbar); 8,0-6,7 (m, arom. H); 4,2 (s, $-CO-CH_2-CO-$); 2,26 ppm (s, CH_3).

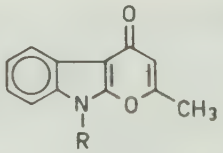
N-Methyl-3-acetoacetyl-oxindol (**93b**)

Aus N-Methyloxindol und Acetessigester in Xylol (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 107-108° (Methanol). Ausbeute: 43% d. Th.

$C_{13}H_{13}NO_3$	Ber.:	C 67,52	H 5,67	N 6,06
(231,2)	Gef.:	C 67,72	H 5,64	N 6,00

Mol. Gew. 231 (Massenspektrum)

2-Methyl-4-pyrono[2,3-b]indol (**95a**)



a) R= H

b) R=CH_3

Aus **93a** nach Vorschrift 2b. Farblose Kristalle, Zersetzung ab 265° (Äthanol). Ausbeute: 61% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{12}H_9NO_2$	Ber.:	C 72,35	H 4,55	N 7,03
(199,2)	Gef.:	C 72,94	H 4,56	N 7,15

Mol. Gew. 199 (Massenspektrum)

UV (Dioxan): λ_{max} = 282 / 255 / 243 / 214 nm
(log ε = 4,09 / 4,16 / 4,18 / 4,61).

NMR (CF_3COOH): 8,25-8,0 und 7,7-7,4 (m/m, arom. H); 7,05 (s, C_3-H); 2,8 ppm (s, CH_3).

2,9-Dimethyl-4-pyrono[2,3-b]indol (**95b**)

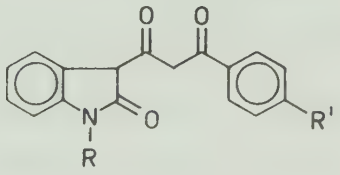
a) Aus **93b** nach Vorschrift 2b. Farblose Nadeln, Schmp. 212-213° (Äthanol). Ausbeute: 48% d. Th.

$C_{13}H_{11}NO_2$	Ber.:	C 73,22	H 5,20	N 6,57
(213,2)	Gef.:	C 73,69	H 5,13	N 6,43

b) Aus **95a** nach Vorschrift 3. Ausbeute: 75% d. Th.

Die Schmelzpunkte und IR-Spektren der nach a) und b) hergestellten Verbindungen sind identisch.

Darstellung der 3-Benzoylacetyl-oxindol-Derivate **99a-c**



99	R	R'
a	H	H
b	CH_3	H
c	CH_3	OCH_3

3-Benzoylacetyl-oxindol (**99a**)

Aus Oxindol und Benzoylessigester in Dioxan (0,25 Mol NaH) nach Vorschrift 1. Grüngelbe Kristalle, Schmp. 180-181° (Äthanol). Ausbeute: 38% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{17}H_{13}NO_3$	Ber.:	C 73,11	H 4,69	N 5,02
(279,3)	Gef.:	C 72,87	H 4,78	N 5,07

IR (KBr): 3150-3010 (NH); 1680-1640 cm^{-1} (C=O).
UV (Dioxan): λ_{max} = 374 / 305 / 256 nm
(log ε = 3,83 / 4,02 / 4,31).

N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol (**99b**)

Aus N-Methyloxindol und Benzoylessigester in Xylol (0,2 Mol NaH) nach Vorschrift 1, wobei der Ätherextrakt abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert wurde. Gelbe Kristalle, Schmp. 100-101°. Ausbeute: 30% d. Th.

$C_{18}H_{15}NO_3$	Ber.:	C 73,70	H 5,15	N 4,78
(293,3)	Gef.:	C 73,43	H 5,29	N 4,85
	Mol. Gew. 293 (Massenspektrum)			

IR (KBr): 1675, 1645 (C=O); 1600 cm^{-1} (C=C).
UV (Dioxan): λ_{max} = 395 (Schulter) / 298 / 264 nm
(log ε = 3,61 / 4,06 / 4,37).
NMR ($CDCl_3$): 13,3-12,2 (breites Signal, OH, mit D_2O austauschbar, >1H); 8,2-6,7 (m, arom. H); 4,36 (s, $-CO-CH_2-CO-$, <2H); 3,46 u. 3,3 ppm (s/s, NCH_3).

N-Methyl-3-(p-methoxybenzoylacetyl)-oxindol (**99c**)

Darstellung wie bei **99b** angegeben aus N-Methyloxindol und p-Methoxybenzoylessigester in Xylol. Gelbe Kristalle, Schmp. 112-113° (Methanol).

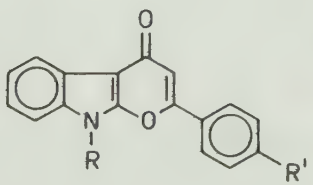
$C_{19}H_{17}NO_4$	Ber.:	C 70,57	H 5,30	N 4,33
(323,3)	Gef.:	C 70,82	H 5,60	N 4,36

UV (Dioxan): λ_{max} = 400 (Schulter) / 268 nm (log ε = 3,40 / 4,53).

NMR ($CDCl_3$): 13,0-12,0 (breites Signal, OH, mit D_2O austauschbar, > 1H); 8,2-6,7 (m, arom. H); 4,27 (s, $-CO-CH_2-CO-$, < 2H); 3,84 (s, OCH_3); 3,42 u. 3,28 ppm (s/s, NCH_3).

Darstellung der 2-Phenyl-4-pyrono[2,3-b]indol-Derivate

100 a-c



100	R	R'
a	H	H
b	CH_3	H
c	CH_3	OCH_3

2-Phenyl-4-pyrono[2,3-b]indol (**100a**)

Aus **99a** nach Vorschrift 2b. Farblose Kristalle, Zersetzung ab 300° (Äthanol). Ausbeute: 60% d. Th. (Rohprodukt).

$C_{17}H_{11}NO_2$	Ber.:	C 78,15	H 4,24	N 5,36
(261,3)	Gef.:	C 78,71	H 4,30	N 5,27

Mol. Gew. 261 (Massenspektrum)

UV (Dioxan): λ_{max} = 305 / 271 / 257 nm
(log ε = 4,12 / 4,40 / 4,33).

NMR (DMSO-d_6): 12,8 (s, NH, mit D_2O austauschbar); 8,3-7,9 und 7,76-7,2 (m/m, arom. H); 6,94 ppm (s, C_3-H).

N-Methyl-2-phenyl-4-pyrono[2,3-b]indol (**100b**)

a) Aus **99b** nach Vorschrift 2b. Farblose Nadeln, Schmp. 214-215° (Äthanol). Ausbeute: 65% d. Th.

$C_{18}H_{13}NO_2$	Ber.:	C 78,53	H 4,76	N 5,09
(275,3)	Gef.:	C 78,64	H 4,87	N 5,21

b) Aus **100a** nach Vorschrift 3. Ausbeute: 78% d. Th.

N-Methyl-2-(p-methoxyphenyl)-4-pyrono[2,3-b]indol (**100c**)

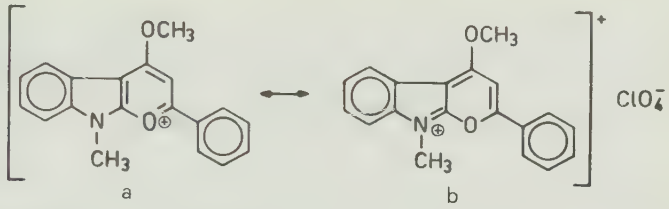
Aus **99c** nach Vorschrift 2b. Farblose Nadeln, Schmp. 199-200° (Äthanol). Ausbeute: 45% d. Th.

$C_{19}H_{15}NO_3$	Ber.:	C 74,74	H 4,95	N 4,59
(305,3)	Gef.:	C 75,26	H 5,06	N 4,58

UV (Dioxan): λ_{max} = 312 / 283 / 264 / 216 nm
(log ε = 4,34 / 4,41 / 4,33 / 4,67).

UV (konz. H_2SO_4): λ_{max} = 378 / 304 / 267 / 216 nm
(log ε = 4,58 / 3,96 / 4,17 / 4,77).

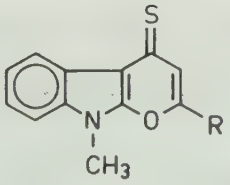
Umsetzung von N-Methyl-2-phenyl-4-pyrono[2,3-b]indol mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure (**101a** bzw. **b**)



Eine Lösung von 1,0 g **100b** in 10 ml Dimethylsulfat wurde 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Der nach Zusatz von Äther (ca. 200 ml) ausfallende Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und in wenig Methanol gelöst. Durch Zugabe wässriger Perchlorsäurelösung (1 ml, 70 proz.) wurde das Perchlorat gefällt, das abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurde. Gelbe Nadeln, Zersetzung oberhalb von 273°. Ausbeute: 75% d. Th.

$C_{19}H_{16}ClNO_6$	Ber.:	C 58,55	H 4,14	Cl 9,09	N 3,59
(389,8)	Gef.:	C 59,01	H 4,00	Cl 9,00	N 3,54

2,9-Dimethyl-4-thiopyrono[2,3-b]indol (**102a**)



a) R = CH_3

b) R = C_6H_5

Aus **95b** und Phosphorpentasulfid nach Vorschrift 4.

Gelbe Kristalle, Zersetzung ab 278° (Äthanol).

Ausbeute: 45% d. Th.

$C_{13}H_{11}NOS$	Ber.:	C 68,10	H 4,84	N 6,11	S 13,98
(229,3)	Gef.:	C 67,89	H 4,74	N 6,02	S 14,36
	Mol. Gew. 229 (Massenspektrum)				

NMR (CF_3COOH): 8,36-8,15 und 7,94-7,67 (m/m, arom. H); 7,33 (s, C_3-H); 4,12 (s, NCH_3); 2,87 ppm (s, CH_3).

N-Methyl-2-phenyl-4-thiopyrono[2,3-b]indol (**102b**)

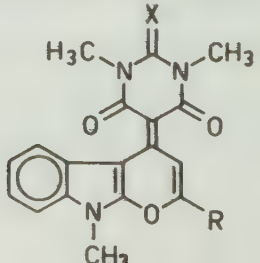
Aus **100b** und Phosphorpentasulfid nach Vorschrift 4. Rote Kristalle, Schmp. 266-267° (Zers.) (Essigester).

Ausbeute: 43% d. Th.

$C_{18}H_{13}NOS$	Ber.:	C 74,20	H 4,50	N 4,81	S 11,00
(291,4)	Gef.:	C 74,55	H 4,51	N 4,93	S 11,02
	Mol. Gew. 291 (Massenspektrum)				

NMR (CF_3COOH): 8,45-7,57 (m, arom. H u. C_3-H); 4,22 ppm (s, NCH_3).

2,9-Dimethyl-4-[2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)]-4H-pyrano[2,3-b]indol (**103a**)



103	R	X
a	CH_3	O
b	C_6H_5	O
c	C_6H_5	S

Aus **95b** und N,N'-Dimethylbarbitursäure nach Vorschrift 5. Orange-braune Kristalle, Schmp. 273-275° (Zers.) (Äthanol). Ausbeute: 45% d. Th.

$C_{19}H_{17}N_3O_4$	Ber.	C 64,95	H 4,88	N 11,96
(351,4)	Gef.	C 64,70	H 4,95	N 11,96

2-Phenyl-4-[2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydropyrimidinyliden-(5)]-9-methyl-4H-pyrano[2,3-b]indol (**103b**)

Aus **100b** und N,N'-Dimethylbarbitursäure nach Vorschrift 5. Rote Kristalle, Schmp. 328-332° (Zers.) (Eisessig). Ausbeute: 80% d. Th.

$C_{24}H_{19}N_3O_4$	Ber.:	C 69,72	H 4,63	N 10,16
(413,4)	Gef.:	C 70,06	H 4,78	N 10,12
	Mol. Gew. 413 (Massenspektrum)			

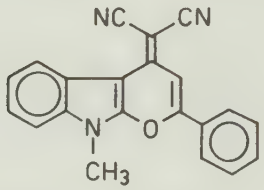
2-Phenyl-4-[4,6-dioxo-2-thio-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)]-9-methyl-4H-pyrano[2,3-b]indol (**103c**)

Aus **100b** und N,N'-Dimethylthiobarbitursäure nach Vorschrift 5. Dunkelrote Kristalle, Schmp. >330° (Eisessig). Ausbeute: 75% d. Th.

$C_{24}H_{19}N_3O_3S$	Ber.:	C 67,12	H 4,46	N 9,78	S 7,47
(429,5)	Gef.:	C 67,28	H 4,69	N 9,79	S 7,06

2-Phenyl-4-dicyanomethylen-9-methyl-4H-pyrano[2,3-b]indol

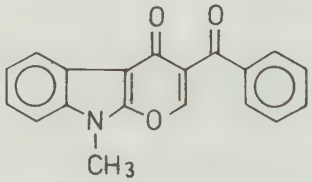
(**104**)



Aus **100b** und Malodinitril nach Vorschrift 5. Gelbe Kristalle, Schmp. 285-286° (Zers.) (Äthanol/Acetonitril).
Ausbeute: 34% d. Th.

$C_{21}H_{13}N_3O$	Ber.:	C 78,00	H 4,05	N 13,00
(323,4)	Gef.:	C 78,24	H 3,94	N 13,01
	Mol. Gew. 323 (Massenspektrum)			

3-Benzoyl-9-methyl-4-pyrono[2,3-b]indol (**107**)



0,01 Mol **99b** , 0,02 Mol Orthoameisensäuretriäthylester und 0,04 Mol Acetanhydrid wurden im Ölbad innerhalb von 4 Std. kontinuierlich von 100 auf 160° erhitzt. Der entstehende Essigester wurde laufend über eine Kolonne abdestilliert. Die Lösung wurde eingeengt, mit 20 ml Äthanol versetzt und zur Kristallisation im Eisschrank (-20°) aufbewahrt. Das gelbge-

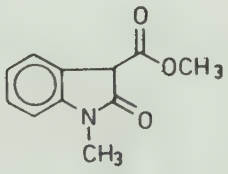
färbte Rohprodukt wurde aus Aceton unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Nadeln, Zersetzung ab 205°. Ausbeute: 22% d. Th.

$C_{19}H_{13}NO_3$	Ber.:	C 75,24	H 4,32	N 4,62
(303,3)	Gef.:	C 75,46	H 4,64	N 4,70
	Mol. Gew. 303 (Massenspektrum)			

Umsetzung von N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol (**99b**) mit Dimethylformamid-dimethylacetal

0,01 Mol **99b** und 0,011 Mol Dimethylformamid-dimethylacetal in 30 ml abs. Xylol wurden im Ölbad 2 Std. bei 120° erhitzt, das entstehende Methanol wurde laufend über eine Kolonne abdestilliert. Nach Beendigung der Methanolabspaltung wurde 30 Min. auf 150-160° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert, wobei ω-Dimethylaminomethylen-acetophenon (Ausbeute: 75% d.Th.) erhalten wurde.

Isolierung von N-Methyl-oxindol-3-carbonsäuremethylester (**114**)



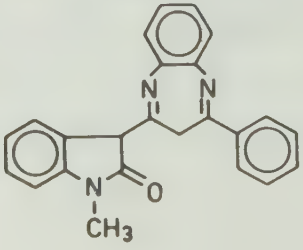
Nach Abdestillieren des Xylols wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wurde mit 5%iger Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die dann angesäuert wurde, worauf **114** ausfiel. Farblose Nadeln, Schmp. 129-132° (verd. Methanol). Ausbeute: 35% d. Th.

$C_{11}H_{11}NO_3$	Ber.:	C 64,38	H 5,40	N 6,83
(205,2)	Gef.:	C 64,44	H 5,70	N 6,86
	Mol. Gew. 205 (Massenspektrum)			

Darstellung von N-Methyl-oxindol-3-carbonsäuremethylester (**114**)

Eine Lösung von 0,02 Mol N-Methyloxindol, 0,02 Mol Natriummethylat und 0,02 Mol Kohlensäuredimethylester wurde 2 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in eisgekühlte 5%ige Schwefelsäure gegeben, das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus verd. Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 60% d. Th.
Der Mischschmelzpunkt mit dem bei der Umsetzung von **99b** mit Dimethylformamid-dimethylacetal isolierten Produkt zeigte keine Depression.

2-Phenyl-4-[1-methyl-oxindolyl-(3)]-1,5-benzodiazepin (**115**)

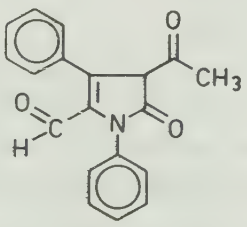


a) Eine Lösung von 0,01 Mol **99b** und 0,01 Mol o-Phenylendiamin in 100 ml Methanol wurde 10 Min. rückfließend erhitzt, beim Erkalten fiel **115** aus. Gelbe verfilzte Nadeln, Schmp. 212-213° (Zers.) (Äthanol). Ausbeute: 8% d. Th.

$C_{24}H_{19}N_3O$	Ber.:	C 78,88	H 5,24	N 11,50
(365,4)	Gef.:	C 79,13	H 5,33	N 11,41

b) 0,01 Mol **99b** und 0,01 Mol o-Phenylendiamin wurden 20 Min. im Ölbad bei 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 8% d. Th.

1,3-Diphenyl-2-formyl-4-acetyl-pyrrolon-(5) (**120**)



0,02 Mol 1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolon-(5) (**117**), 0,04 Mol Orthoameisensäuretriäthylester und 0,08 Mol Acetanhydrid wurden 4 Std. im Ölbad bei 160° erhitzt, der entstehende Essigester wurde über eine Kolonne abdestilliert. Die flüssigen Anteile wurden i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äthanol gelöst und in Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und aus Ligroin umkristallisiert, wobei von dem zunächst ausfallenden roten öligen Produkt abgegossen wurde. Gelbe Kristalle, Schmp. 129-130°. Ausbeute: 30% d. Th.

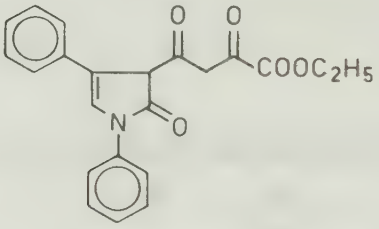
$C_{19}H_{15}NO_3$	Ber.:	C 74,74	H 4,95	N 4,59
(305,3)	Gef.:	C 75,12	H 5,15	N 4,53
	Mol. Gew. 305 (Massenspektrum)			

IR (KBr): 1650 und 1610 cm^{-1} (C=O).

UV (Dioxan): λ_{max} = 320 / 240 nm ($\log \varepsilon$ = 4,14 / 4,28).

1,3-Diphenyl-4-(3-carbäthoxy-3-oxo-propionyl)-pyrrolon-(5)

(121)

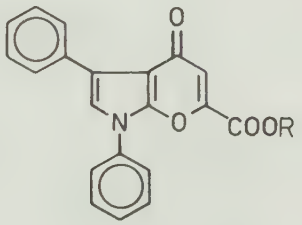


0,04 Mol **117** wurden zu einer Suspension von 0,12 Mol Natriumhydrid in 100 ml Cyclohexan gegeben. Nach Zugabe von 2 Tropfen Äthanol wurden 0,06 Mol Oxalsäurediäthylester zugetropft und das Gemisch 8 Std. rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren des Cyclohexans wurde in Äther suspendiert und abgesaugt. Der Niederschlag wurde in kalte 5%ige Schwefelsäure gegeben, das ausfallende Produkt abgesaugt und in Chloroform gelöst. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ligroin und dann aus Äthanol umkristallisiert. Rötlichgelbe Nadeln, Schmp. 117-118,5°. Ausbeute: 24% d. Th.

$C_{22}H_{19}NO_5$	Ber.:	C 70,02	H 5,07	N 3,71
(377,4)	Gef.:	C 70,36	H 5,00	N 3,61

UV (Dioxan): λ_{max} = 328 / 278 / 232 nm
($\log\varepsilon$ = 4,19 / 4,18 / 4,19).

1,3-Diphenyl-6-carbäthoxy-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (**122a**)



a) R=C_2H_5

b) R=CH_3

Eine Lösung von 0,01 Mol **121** in 80 ml chlorwasserstoffgesättigtem Äthanol wurde 12 Std. rückfließend erhitzt, wobei **122a** z.T. schon in der Siedehitze ausfiel. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 166-167°. Ausbeute: 79% d. Th.

$C_{22}H_{17}NO_4$	Ber.:	C 73,53	H 4,77	N 3,90
(359,4)	Gef.:	C 73,41	H 4,63	N 4,03

1,3-Diphenyl-6-carbmethoxy-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (**122b**)

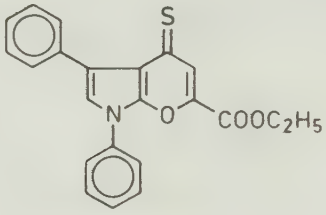
Darstellung wie bei **122a** angegeben aus **121** und Methanol/Chlorwasserstoff. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 206-207° (Isopropanol). Ausbeute: 55% d. Th.

$C_{21}H_{15}NO_4$	Ber.:	C 73,03	H 4,38	N 4,06
(345,4)	Gef.:	C 72,92	H 4,29	N 4,18

UV (Dioxan): λ_{max} = 340 (Schulter) / 255 (Schulter) / 223 nm
(log ε = 3,48 / 4,36 / 4,55).

NMR ($CDCl_3$): 8,0-7,2 (m, arom. H); 7,1 (s, C_2-H und C_5-H);
3,95 ppm (s, OCH_3).

1,3-Diphenyl-6-carbäthoxy-4-thiopyrono[2,3-b]pyrrol (**123**)

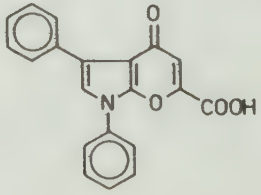


Aus **122a** und Phosphorpentasulfid nach Vorschrift 4. Grüngelbe Kristalle, Zersetzung ab 138° (Äthanol). Ausbeute: 61% d. Th.

$C_{22}H_{17}NO_3S$	Ber.:	C 70,38	H 4,56	N 3,73	S 8,54
(375,4)	Gef.:	C 70,62	H 4,62	N 3,59	S 8,57

NMR ($CDCl_3$): 7,8-7,2 (m, arom. H und C_5-H); 7,03 (s, C_2-H);
4,42 (q, CH_2); 1,38 ppm (t, CH_3).

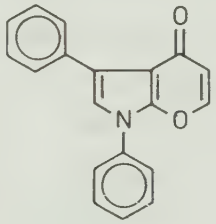
1,3-Diphenyl-6-carboxy-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (**124**)



0,01 Mol **122 a** wurde in einem Gemisch von 50 ml Eisessig und 50 ml 20%iger Schwefelsäure 8 Std. rückfließend erhitzt, **124** fiel z.T. schon in der Siedehitze aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 250-254° (Zers.) (Eisessig). Ausbeute: 95% d. Th.

$C_{20}H_{13}NO_4$	Ber.:	C 72,50	H 3,96	N 4,23
(331,3)	Gef.:	C 72,35	H 4,34	N 4,19

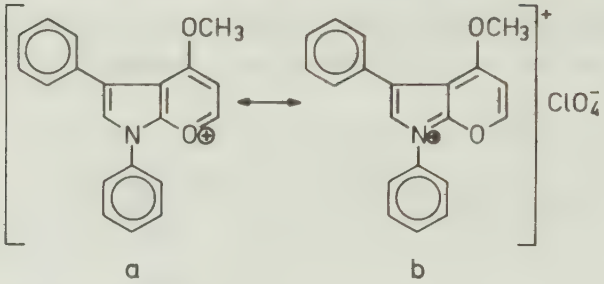
1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol (**125**)



0,005 Mol **124** wurden in 30 ml Chinolin in Gegenwart von Kupferpulver (100 mg) 1 Std. bei 190° im Ölbad erhitzt. Es wurde heiß filtriert, das Decarboxylierungsprodukt mit Petroläther ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 174°. Ausbeute: 40% d. Th.

$C_{19}H_{13}NO_2$	Ber.:	C 79,43	H 4,56	N 4,88
(287,3)	Gef.:	C 79,54	H 4,69	N 4,91

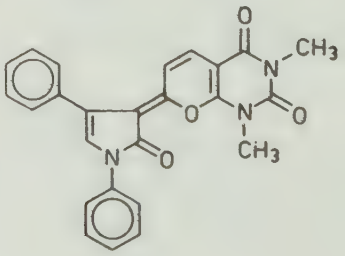
Umsetzung von 1,3-Diphenyl-4-pyrono[2,3-b]pyrrol mit Dimethylsulfat/Perchlorsäure (**126a** bzw. **b**)



500 mg **125** in 8 ml Dimethylsulfat wurden 4 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Der nach Zusatz von 200 ml Äther ausfallende Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und in 15 ml eisgekühltem Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1 ml 70%iger Perchlorsäurelösung wurde das Perchlorat mit Äther gefällt. Zur Reinigung wurde in Methanol gelöst und mit Äther angefällt. Schwach gelbe Nadeln, Zersetzung ab 195°. Ausbeute: 50% d. Th.

$C_{20}H_{16}ClNO_6$	Ber.:	C 59,78	H 4,01	Cl 8,82	N 3,49
(401,8)	Gef.:	C 59,60	H 4,34	Cl 8,24	N 3,27

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-7-[1,3-diphenyl-5-oxo-pyrrolinyliden]-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano[2,3-d]pyrimidin (**131**)



Aus **125** und N,N'-Dimethylbarbitursäure nach Vorschrift 5. Dunkelrote feine Nadeln, Schmp. 294-296° unter Zers. (Eisessig). Ausbeute: 65% d. Th.

$C_{25}H_{19}N_3O_4$	Ber.:	C 70,58	H 4,50	N 9,88
(425,4)	Gef.:	C 70,94	H 4,19	N 9,88
	Mol. Gew. 425 (Massenspektrum)			

LITERATURVERZEICHNIS

1.) G. EHRHART, H. RUSCHIG, Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1968, S. 43

2.) J. SCHMUTZ, H. LAUENER, R. HIRT, M. SANZI, Helv. chim. Acta 34, 767 (1951)

3.) J. SETNIKAR, M. T. RAVASI, P. DA RE, Arzneimittel-Forsch. 9, 693 (1959)

4.) P. DA RE, Ger. 1,244,192 (1967), C.A. 67, 100006h (1967)

5.) J. SETNIKAR, W. MURCHMANN, M. J. MAGISTRETTI, P. DA RE, L. VERLICCHI, J. med. pharmac. Chem. 3, 471 (1961); C.A. 55, 19010f (1961)

6.) F. G. MANN, J. H. TURNBULL, J. chem. Soc. 1951, 761

7.) F. ULLMANN, M. ZLOKASOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 2111 (1905)

8.) S. KRUGER, F. G. MANN, J. chem. Soc. 1955, 2755

9.) SH. M. GLOZMAN, V. A. ZAGOREVSKII, L. A. ZHMURENKO, Chim. geterocikličeskich Soedinenij 1970, 588; C.A. 73, 77092 (1970)

10.) C. BONSALL, J. HILL, J. chem. Soc. C, 1967, 1836

11.) H. SLIWA, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C, 264, 1839 (1967)

12.) K. SHIMIZU, I. SAKAMOTO, S. FUKUSHIMA, J. pharmac. Soc. Japan, 87, 672 (1967); C.A. 68, 12876g (1968)

13.) B. KIRKIACHARIAN, A. A. VIALARD-GOUDOU, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 271, 378 (1970); C.A. 73, 130915 (1970)

14.) K. ELLIOTT, E. TITTENSOR, J. chem. Soc. 1959, 484

15.) K. ELLIOTT, E. TITTENSOR, J. chem. Soc. 1961, 2796

16.) SH. GLOZMAN, V. A. ZAGOREVSKII, L. A. ZHMURENKO, Chim. geterocikličeskich Soedinenij 1970, 1015

17.) K. BREDERECK, R. RICHTER, Chem. Ber. 98, 131 (1965)

18.) A. E. OXFORD, H. RAISTRICK, P. SIMONART, Biochem. J. 29, 1102 (1935)

19.) L. L. WOODS, P. A. DIX, J. org. Chemistry 24, 1148 (1959)

20.) L. L. WOODS, H. C. SMITHERMAN, J. org. Chemistry 26, 2987 (1961)

21.) L. L. WOODS, J. SAPP, J. org. Chemistry 29, 3445 (1964)

22.) P. F. G. PRAILL, A. L. WHITEAR, Proc. chem. Soc. 1961, 112

23.) E. ZIEGLER, M. EDER, F. HRADETZKY, E. PREWEDOURAKIS, Mh. Chem. 98, 2431 (1967)

24.) A. BUTENANDT, Liebigs Ann. Chem. 464, 253 (1928)

25.) L. CROMBIE u. a., J. chem. Soc. 1961, 2876

26.) A. C. WAISS JR., J. CORSE, J. Amer. chem. Soc. 87, 2068 (1965)

27.) R. BRUNNER, G. MACHEK, Die Antibiotika, Bd. III, Verlag Hans Carl, Nürnberg, 1970, S. 201

28.) G. PARKER, A. ROBERTSON, J. chem. Soc. 1950, 1121

29.) F. E. KING, T. J. KING, P. J. STOKES, J. chem. Soc. 1954, 4594

30.) H. WITTMANN, F. ORLINGER, E. ZIEGLER, Mh. Chem. 96, 1200 (1965)

31.) A. ROBERTSON, W. B. WHALLEY, J. chem. Soc. 1949, 848

32.) A. MUSTAFA u. a., Tetrahedron 19, 1831 (1963)

33.) F. EIDEN, J. PLÜCKHAN, Arch. Pharmaz. 302, 628 (1969)

34.) F. EIDEN, D. DÖLCHER, Arch. Pharmaz. 305, 698 (1972)

35.) H. FISCHER, K. GANGL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 267, 201 (1941)

36.) A. TREIBS, A. OHORODNIK, Liebigs Ann. Chem. 611, 149 (1958)

37.) A. S. SARENKO, L. S. ÉFROS, I. YA. KVITKO, Pharm. Chem. J. 9, 488 (1970)

38.) W. A. HENDERSON JR., E. F. ULLMANN, J. Amer. chem. Soc. 87, 5424 (1965)

39.) E. M. PHILBIN, T. S. WHEELER, F. ÓCINNÉIDE, Chem. and Ind. 1961, 715

40.) R. BRYANT, J. chem. Soc. 1965, 5140

41.) M. S. NEWMAN, J. L. FERRARI, C. P. GARG, J. heterocycl. Chem. 1, 76 (1964)

42.) G. NEPAULT, C. MENTZER, Bull. Soc. chim. France 1966, 2733

43.) C. P. FALSHAM, W. D. OLLIS, Chem. Commun. 1966, 305

44.) H. S. MAHAL, K. VENKATARAMAN, J. chem. Soc. 1936, 569

45.) A. MUSTAFA u. a., Tetrahedron 21, 849 (1965)

46.) K. S. R. KRISHNA MOHAN RAO, N. V. SUBBA RAO, Sym. Syn. Heterocycl. Compounds Physiol. Interest, Hyderabad, India, 1964, 129 C.A. 69, 36002r (1968)

47.) E. L. SHIMMIN, I. CHALLENGER, J. chem. Soc. 1949, 1185

48.) A. CERLETTI, Fortschritte der Arzneimittelforschung 2, 227 (1960)

49.) A. HOFMANN, Planta medica 12, 341 (1964)

50.) A. HOFMANN, Die Mutterkornalkaloide, Enke Verlag Stuttgart, 1964

51.) D. J. BAUER, P. W. SADLER, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 15, 101 (1960)

52.) D. J. BAUER, L. ST. VINCENT, C. H. KEMPE, A. W. DOWNIE, Lancet 1963 II, 494

53.) D. W. WOOLLEY, E. N. SHAW, J. Amer. chem. Soc. 74, 2948, 4220 (1952); 77, 4319 (1955)

54.) L. J. MEDUNA, J. Neuropsychiat. 2, Suppl. 1 (1961)

55.) G. EHRHART, H. RUSCHIG, Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1972, Bd. 1, S. 164

56.) D. BORRMANN in HOUBEN-WEYL-MÜLLER, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, VII/4, 428

57.) M. BLOCH, ST. v. KOSTANECKI,
Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1998 (1900)

58.) L. HORNER, Liebigs Ann. Chem. 548, 117 (1941)

59.) K. H. BÜCHEL, F. KORTE, Z. analyt. Chem. 190, 243 (1962)

60.) J. W. SCHULENBERG, S.ARCHER,
J. Amer. chem. Soc. 83, 3091 (1961)

61.) L. J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2. Auflage, 1966, S. 78

62.) U. KUCKLÄNDER, Dissertation FU-Berlin, 1969

63.) S. DÄHNE, Z. Chem. 5, 441 (1965)

64.) H. PLIENINGER, G. WERST, Chem. Ber. 89, 2783 (1956)

65.) H. SIMONIS, S. ROSENBERG,
Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1232 (1914)

66.) U.a. R. MAYER, W. BROY in A. R. Katritzky u. A. J. Boulton, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York, 1967, Vol. 8, 219

67.) L. L. WOODS, J. Amer. chem. Soc. 80, 1440 (1958)

68.) F. EIDEN, Vortrag Hauptvers. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1959
ref.: Dtsch. Apotheker-Ztg. 99, 987 (1959)

69.) M. OHTA, H. KATO, Bull. chem. Soc. Japan 32, 707 (1959)

70.) L. G. S. BROOKER, F. G. WEBSTER, U.S. Pat. 2.965.486 Dec. 20 (1960); C.A. 55, 8132 (1961)

71.) F. EIDEN, I. KOCHS, Planta medica 15, 81 (1967)

72.) W. BORSCHE, M. WAGNER-ROEMMICH, J. BARTHENHEIER
Liebigs Ann. Chem. 550, 160 (1942)

73.) J. M. HEARN, R. A. MORTON, J. C. E. SIMPSON
J. chem. Soc. 1951, 3318

74.) J. ROOS, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 619 (1888)

75.) A. KREUTZBERGER, Vortrag Weltapothekertag 1968
ref.: Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1372 (1968)

H. WEIDMANN, A. CERLETTI, Vortrag Weltapothekertag 1968
ref.: Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1378 (1968)

76.) R. J. S. BEER, H. F. DAVENPORT, A. ROBERTSON, J. chem. Soc. 1953, 1262

77.) A. D. CROSS, F. E. KING, T. J. KING, J. chem. Soc. 1961, 2714

78.) C. F. KOELSCH, J. Amer. chem. Soc. 66, 2019 (1944)

79.) D. S. TARBELL, P. HOFFMAN, J. Amer. chem. Soc. 76, 2451 (1954)

80.) R. H. MARTIN u.a., Tetrahedron 1965, 1833

81.) F. ARNDT, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1612 (1925)

82.) R. G. GLUSHKOV, V. A. VOLOKOVA, O. YU. MAGIDSON, Khim.-Farm. Zh. 1, 25 (1967); C.A. 68, 105143f (1968)

83.) F. EIDEN, Arch. Pharmaz. 295, 607 (1962)

84.) F. EIDEN, H. FENNER, Chem. Ber. 101, 2894 (1968)

85.) M. BEUTTENMÜLLER, Dissertation FU-Berlin, 1969

86.) G. SPITELLER, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim/ Bergstraße, 1966, S. 176

87.) H. PERST, Oxonium Ions in Organic Chemistry, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1971, S. 46

88.) A. BAEYER, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2337 (1910)

89.) M. E. FARAGO, J. M. JAMES, V. C. G. TREW, J. chem. Soc.,Sect. A 1967, 820

90.) R. MECKE, R. MECKE, A. LÜTTRINGHAUS, Z. Naturforsch. 10B, 367 (1955)

91.) H. FENNER, Dissertation FU-Berlin, 1967

92.) L. CLAISEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2739 (1893)

93.) F. EIDEN, H. HAVERLAND, Arch. Pharmaz. 300, 806 (1967)

94.) H. MEERWEIN, W. FLORIAN, N. SCHÖN, G. STOPP, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961)

95.) B. FÖHLISCH, Chem. Ber. 104, 348 (1971)

96.) J. THIELE, G. STEIMMIG
Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 955 (1907)

97.) R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, J. Wiley & Sons, Inc., New York, 1967, Vol. 9, 313 ff

98.) L. J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2. Auflage, 1966, S. 106

99.) M. WEISSENFELS, R. KACHE, W. KRÄUTER,
J. prakt. Chem. 35, 166 (1967)

100.) D. LLOYD, R. H. McDOUGALL, D. R. MARSHALL,
J. chem. Soc. 1965, 3785

101.) K. ALMSTRÖM, Liebigs Ann. Chem. 411, 350 (1916)

102.) R. HEYWANG, ST. v. KOSTANECKI,
Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2887 (1902)

103.) F. EIDEN, H. FENNER, Tetrahedron L. 1967, 4487

104.) R. C. SHEPHERD, J. chem. Soc. 1964, 4410

105.) R. A. ABRAMOVITCH, D. H. HEY, J. chem. Soc. 1954, 1697

106.) W. GROTHE, Arch. Pharmaz. 238, 587 (1900)

107.) M. S. KISTENEVA, Zh. Obshch. Khim. 26, 1169 (1956);
C.A. 50, 16747 (1956)

108.) V. H. WALLINGFORD, D. M. JONES, A. H. HOMEYER,
J. Amer. chem. Soc. 63, 2252 (1941)

Lebenslauf

Am 18. Oktober 1943 wurde ich als Sohn des Dr.-Ing. Ewald Dobinsky und seiner Ehefrau Erika, geb. Geibler, in Tilsit geboren.
Von 1949 bis 1955 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Wilmersdorf. Anschließend wechselte ich an die Paulsenschule in Berlin-Steglitz, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Siemensstadt-Apotheke in Berlin-Siemensstadt bestand ich 1964 in Berlin die Pharmazeutische Vorprüfung.
Im Sommersemester 1966 begann ich an der Technischen Universität Berlin mit dem Studium der Pharmazie, das ich ab Sommersemester 1967 an der Freien Universität fortsetzte. Hier bestand ich im April 1969 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Im Juli 1969 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden mit der vorliegenden Dissertation. Seitdem bin ich an diesem Institut als Wissenschaftlicher Assistent tätig.